

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vosoritid (VOXZOGO®)

BioMarin International Ltd.

Modul 4 A

Achondroplasie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 16 |
| Abkürzungsverzeichnis | 19 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 23 |
| 4.2 Methodik..... | 34 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 34 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 35 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 38 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 38 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 39 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 40 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 42 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 43 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 43 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 45 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 45 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 46 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 55 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 57 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 58 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 60 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 63 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 63 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 65 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 67 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 68 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 68 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 69 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 81 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 82 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 82 |
| 4.3.2.3.1.1 Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)..... | 85 |
| 4.3.2.3.1.2 z-Score Körpergröße..... | 91 |
| 4.3.2.3.1.3 Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment..... | 105 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 4.3.2.3.1.4 | Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten | 113 |
| 4.3.2.3.1.5 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ | 117 |
| 4.3.2.3.1.6 | Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand QoLISSY® | 121 |
| 4.3.2.3.1.7 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL | 125 |
| 4.3.2.3.1.8 | Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® | 127 |
| 4.3.2.3.1.9 | Unerwünschte Ereignisse | 131 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 145 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – RCT..... | 151 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 152 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien..... | 152 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 152 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 153 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 153 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 153 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 156 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.. | 156 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 156 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 156 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 157 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 158 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 158 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 159 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 160 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 160 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 160 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 160 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 162 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken | 164 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 165 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 166 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 167 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 167 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 185 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 186 |
| 4.3.2.3.3.1 | Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – Weitere Untersuchungen | 186 |
| 4.3.2.3.3.2 | z-Score Körpergröße – weitere Untersuchungen..... | 199 |
| 4.3.2.3.3.3 | Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – weitere Untersuchungen | 206 |
| 4.3.2.3.3.4 | Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten – weitere Untersuchungen | 212 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.3.2.3.3.5 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ - weitere Untersuchungen | 237 |
| 4.3.2.3.3.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® – weitere Untersuchungen | 240 |
| 4.3.2.3.3.7 | Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® – weitere Untersuchungen | 243 |
| 4.3.2.3.3.8 | Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... | 245 |
| 4.3.2.3.3.9 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 289 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 293 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 294 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 294 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 295 |
| 4.4.2.1 | Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid..... | 298 |
| 4.4.2.2 | Übersicht zur Methodik | 298 |
| 4.4.2.3 | Nachhaltigkeit der Behandlungswirkung nach 2 Jahren..... | 304 |
| 4.4.2.4 | Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)..... | 307 |
| 4.4.2.5 | Stehhöhe..... | 316 |
| 4.4.2.6 | z-Score Körpergröße..... | 321 |
| 4.4.2.7 | Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment..... | 325 |
| 4.4.2.8 | Knochenalter | 329 |
| 4.4.2.9 | Langzeit-Behandlungseffekt und Auswirkung auf die Endgröße im Erwachsenenalter | 329 |
| 4.4.2.9.1 | Langzeit-Behandlungseffekt in der Phase-2 Studie | 329 |
| 4.4.2.9.2 | Auswirkung auf die Endgröße (FAH) bei Erwachsenen..... | 336 |
| 4.4.2.10 | Schlussfolgerung..... | 339 |
| 4.4.2.11 | Zusammenfassende Bewertung | 340 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 348 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 348 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 348 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 349 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 349 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 349 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 350 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 358 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 362 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 369 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 377 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 380 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 460 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Vosoritid..... | 36 |
| Tabelle 4-2: Datenbanken der bibliografischen Literaturrecherche..... | 39 |
| Tabelle 4-3: Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken | 41 |
| Tabelle 4-4 Übersicht Endpunkte..... | 47 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 64 |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 67 |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 68 |
| Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 69 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 71 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 73 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT | 73 |
| Tabelle: 4-13 Baseline Charakteristika der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT | 74 |
| Tabelle 4-14: Baseline Wachstumsmessungen der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT | 75 |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie BMN 111-206 – RCT | 76 |
| Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT..... | 81 |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT..... | 82 |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit - RCT | 85 |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit - RCT | 87 |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT | 87 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) (Sensitivitäts- und ergänzende Analysen) - RCT | 89 |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206 - RCT..... | 91 |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT..... | 91 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT | 93 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT | 94 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, (Per Protokoll Population) – RCT | 95 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout-Modell (FAS) – RCT | 96 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben – RCT | 96 |
| Tabelle 4-29: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301) | 97 |
| Tabelle 4-30: Veränderung des z-Score berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)..... | 98 |
| Tabelle 4-31: Analyse der Kovarianz des Z-Score der Körpergröße (bezogen auf eine europäische Achondroplasiekohorte) in Woche 52 Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301) | 98 |
| Tabelle 4-32: Veränderung des z-Score berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)..... | 99 |
| Tabelle 4-33: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen | 100 |
| Tabelle 4-34: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen..... | 100 |
| Tabelle 4-35: Analyse der Kovarianz des Z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen | 101 |
| Tabelle 4-36: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen | 101 |
| Tabelle 4-37: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen | 102 |
| Tabelle 4-38: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen | 102 |
| Tabelle 4-39: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen..... | 103 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-40: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen..... | 103 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-206 - RCT..... | 104 |
| Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – RCT | 105 |
| Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment - RCT | 106 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline (FAS) - RCT..... | 107 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout Modell (FAS) - RCT | 108 |
| Tabelle 4-46: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben - RCT..... | 109 |
| Tabelle 4-47: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Ohne Untersuchungen nach Behandlungsabbruch für die Analysepopulation mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (FAS) - RCT | 109 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206 - RCT | 111 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten - RCT | 113 |
| Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten - RCT | 114 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-301 in Woche 52, ANCOVA (FAS) - RCT..... | 114 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-206 - RCT | 116 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ - RCT | 118 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PedsQL™ - RCT | 119 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) - RCT | 119 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) - RCT | 120 |
| Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY - RCT | 122 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® - RCT..... | 123 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) - RCT | 123 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) - RCT | 124 |
| Tabelle 4-61: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL | 126 |
| Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL - RCT..... | 126 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL - RCT | 127 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT | 128 |
| Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT | 129 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit der Studie BMN 111-301 anhand WeeFIM®, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT..... | 129 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® der Studie BMN 111-206 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 130 |
| Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT..... | 131 |
| Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT | 134 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT | 135 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – RCT | 136 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT..... | 137 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT..... | 139 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse (AESI) der Studie BMN 111-301 (Sicherheitspopulation) – RCT..... | 140 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Reaktionen an der Einstichstelle (Sicherheitspopulation) – RCT | 141 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Blutdrucksenkung (Sicherheitspopulation) – RCT..... | 142 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Hypersensitivität (Sicherheitspopulation) – RCT..... | 143 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206 – RCT... .. | 144 |
| Tabelle 4-79 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-301 | 146 |
| Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 153 |
| Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 154 |
| Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 154 |
| Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 155 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 155 |
| Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 157 |
| Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 158 |
| Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 158 |
| Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 159 |
| Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen..... | 161 |
| Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen | 162 |
| Tabelle 4-91: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 165 |
| Tabelle 4-92: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 166 |
| Tabelle 4-93: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 167 |
| Tabelle 4-94: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen. . | 168 |
| Tabelle 4-95: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen..... | 170 |
| Tabelle 4-96: Demografische Daten an Tag 1 der aktiven Studienmedikation der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 170 |
| Tabelle 4-97: Baseline Charakteristika an Tag 1 des aktiven Studienmedikaments der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen | 171 |
| Tabelle 4-98: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 172 |
| Tabelle 4-99: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 173 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-100: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 174 |
| Tabelle 4-101: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen | 175 |
| Tabelle 4-102: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen | 175 |
| Tabelle 4-103: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-205 (FAS) - Weitere Untersuchungen..... | 176 |
| Tabelle 4-104: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 185 |
| Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. | 186 |
| Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – Weitere Untersuchungen | 186 |
| Tabelle 4-107: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-302, Veränderung Woche 52 zu Baseline, 12-monatige Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen | 189 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im ersten 6-Monats-Zeitraum der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen. | 191 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 193 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für Kumulative Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 196 |
| Tabelle 4-111: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – Weitere Untersuchungen..... | 200 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für z-Score Körpergröße über die Zeit der Studie BMN 111-302 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 202 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für den z-Score der Körpergröße im Monat -12 bis Monat 50 zu Baseline der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorten 1, 2, 3 und 4 (FAS) – Weitere Untersuchungen | 204 |
| Tabelle 4-114: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – Weitere Untersuchungen | 206 |
| Tabelle 4-115: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-302 im Laufe der Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 208 |
| Tabelle 4-116: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Veränderung Tag 183 und Monat 24 zu Baseline der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 211 |
| Tabelle 4-117: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten – Weitere Untersuchungen | 213 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-302, Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) – Weitere Untersuchungen | 214 |
| Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen | 217 |
| Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenzlänge im Zeitverlauf (FAS) - Weitere Untersuchungen | 221 |
| Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf (FAS) - Weitere Untersuchungen | 224 |
| Tabelle 4-122: Ergebnisse für Verhältnis Oberarmlänge zu Unterarmlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 227 |
| Tabelle 4-123: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- und Fersenzlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 228 |
| Tabelle 4-124: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 229 |
| Tabelle 4-125: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zur Größe: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 229 |
| Tabelle 4-126: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 231 |
| Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Oberarmlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 231 |
| Tabelle 4-128: Ergebnisse für Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen | 232 |
| Tabelle 4-129: Ergebnisse für das Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen | 233 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für die untere Körperlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen | 233 |
| Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Oberschenkellänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen | 234 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-132: Ergebnisse für die Länge vom Knie bis zur Ferse im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 235 |
| Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Tibialänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 235 |
| Tabelle 4-134: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen | 236 |
| Tabelle 4-135: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 237 |
| Tabelle 4-136: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – Weitere Untersuchungen..... | 238 |
| Tabelle 4-137: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® – Weitere Untersuchungen | 240 |
| Tabelle 4-138: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® – Weitere Untersuchungen..... | 244 |
| Tabelle 4-139: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen..... | 246 |
| Tabelle 4-140: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse – Sicherheitspopulation – Weitere Untersuchungen | 253 |
| Tabelle 4-141: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, nach höchstem CTCAE-Grad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen..... | 254 |
| Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei ≥10% der Probanden auftraten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse – Weitere Untersuchungen..... | 254 |
| Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei ≥10% der Probanden insgesamt berichtet wurden, nach bevorzugtem Begriff – Weitere Untersuchungen..... | 256 |
| Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 1 – Weitere Untersuchungen | 257 |
| Tabelle 4-145: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 2 – Weitere Untersuchungen | 258 |
| Tabelle 4-146: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 3 – Weitere Untersuchungen | 260 |
| Tabelle 4-147: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 4 – Weitere Untersuchungen | 261 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-148: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse der Studie BMN 111-302 - RCT | 262 |
| Tabelle 4-149: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 263 |
| Tabelle 4-150: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Kohorte), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 264 |
| Tabelle 4-151: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate; nach Dosis), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 264 |
| Tabelle 4-152: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen..... | 265 |
| Tabelle 4-153: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen..... | 266 |
| Tabelle 4-154: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 267 |
| Tabelle 4-155: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 267 |
| Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 268 |
| Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 269 |
| Tabelle 4-158: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 269 |
| Tabelle 4-159: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 270 |
| Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 274 |
| Tabelle 4-161: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen..... | 275 |
| Tabelle 4-162: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, | |

| | |
|---|-----|
| Expositionsadjustierte Raten, nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen..... | 276 |
| Tabelle 4-163: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Grad 3 Schweregrad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen ... | 278 |
| Tabelle 4-164: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 280 |
| Tabelle 4-165: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 282 |
| Tabelle 4-166: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse, Gesamtraten, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 285 |
| Tabelle 4-167: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse: Blutdruckabfall, nach Preferred Term, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen | 287 |
| Tabelle 4-168 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-205 .. | 290 |
| Tabelle 4-169: Zusammenfassung der fehlenden Stehhöhe bei 6-Monats-Studienvisiten: BMN 111-301 (FAS) | 305 |
| Tabelle 4-170: Zusammenfassung der fehlenden 6-Monats-Intervalle für den Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr): BMN 111-301 (FAS)..... | 306 |
| Tabelle 4-171: Baseline Wachstumsmaße; 24-monatige Analyse randomisierte Gruppe, mit einer Bewertung 6 Monate vor Tag 1 (FAS) | 309 |
| Tabelle 4-172: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, kumulative Beobachtungs-/Placebo-Vergleichsanalyse im Jahr 1 und 2 (ANCOVA) (FAS)..... | 311 |
| Tabelle 4-173: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Zusammenfassung der ANCOVA im ersten und zweiten Jahr der Behandlung (FAS, mit Imputation)..... | 314 |
| Tabelle 4-174: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, ANCOVA, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (ANCOVA) (FAS, mit Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in Studie BMN 111-302) | 315 |
| Tabelle 4-175: Stehhöhe, Beobachtungs-/Placebo-Vergleichsanalyse im Jahr 1 und 2, ANCOVA (FAS)..... | 316 |
| Tabelle 4-176: Demografische Daten (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)..... | 317 |
| Tabelle 4-177: Baseline Charakteristika (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)..... | 318 |
| Tabelle 4-178: Baseline Wachstumsmessungen (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)..... | 319 |
| Tabelle 4-179: Stehhöhe im ersten und zweiten Jahr der Behandlung, ANCOVA (FAS, mit Imputation)..... | 320 |
| Tabelle 4-180: Stehhöhe in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (ANCOVA) (FAS, Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in Studie BMN 111-302)..... | 321 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-181: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz (durchschnittliche Statur Kinder) im Monat 12 (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe) | 322 |
| Tabelle 4-182: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz (durchschnittliche Statur Kinder) im Monat 24 (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe) | 323 |
| Tabelle 4-183: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301) | 324 |
| Tabelle 4-184: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von Baseline BMN 111-302 mit Baseline-Kovariaten BMN 111-301 (FAS, Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in BMN 111-302) | 324 |
| Tabelle 4-185: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Monat 12 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24) | 326 |
| Tabelle 4-186: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, im Monat 24 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24) | 327 |
| Tabelle 4-187: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301) | 328 |
| Tabelle 4-188: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS, Probanden mit einer Bewertung der Steh- und Sitzhöhe in Woche 52 in BMN 111-302)..... | 328 |
| Tabelle 4-189: Übersicht über Alter, Größe und Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für Probanden der Kohorten 1, 2 und 3 (Studie BMN 111-205) | 331 |
| Tabelle 4-190: Zusammenfassung der extrapolierten nahezu endgültigen Erwachsenengröße im Alter von 16 Jahren (Analysepopulation: BMN 111-202/BMN 111-205 Kohorte 3 und primäre NH-Beschreibungspopulation)..... | 336 |
| Tabelle 4-191: Zusammenfassung der extrapolierten nahezu endgültigen Erwachsenengröße im Alter von 16 Jahren (Analysepopulation: BMN 111-202/BMN 111-205 Kohorte 1, 2, 3 und primäre NH-Beschreibungspopulation)..... | 338 |
| Tabelle 4-192: 12-Monats-Intervall der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Kohorte 1 und Kohorte 2 Sentinel Probanden in BMN 111-206 und BMN 111-208 (Analysepopulation, vollständiger Analysesatz)..... | 342 |
| Tabelle 4-193: 12-Monats-Intervall der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei Sentinel-Personen der Kohorte 1 und Kohorte 2, Daten aus BMN 111-206 und BMN 111-208 (Analysepopulation: vollständiger Analysesatz)..... | 343 |
| Tabelle 4-194: z-Score der Körpergröße im Laufe der Zeit bei Sentinel-Personen der Kohorte 1 und der Kohorte 2 in 111-206 und 111-208 (Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz) | 343 |
| Tabelle 4-195: z-Scores für die Körpergröße von Sentinel-Probanden aus Kohorte 1 und Kohorte 2, Daten aus 111-206 und 111-208 (Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz) | 345 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-196: Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten im Laufe der Zeit bei Probanden der Kohorte 1 in BMN 111-206 und BMN 111-208 (Analysepopulation: vollständiger Analysesatz) | 346 |
| Tabelle 4-197: Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten bei Sentinel-Probanden der Kohorte 1, Daten aus 111-206 und 111-208 (Analysepopulation: vollständiger Analysesatz) | 347 |
| Tabelle 4-198: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens | 348 |
| Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-301 (NCT03197766, EudraCT 2015-003836-11) | 381 |
| Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-302 (NCT03424018, EudraCT 2017-002404-28) | 395 |
| Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-202 (NCT02055157, EudraCT 2013-004137-32) | 408 |
| Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-205 (NCT02724228, EudraCT 2015-004004-30) | 428 |
| Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-206 (NCT03583697), EudraCT 2016-003826-18) | 444 |
| Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-301 | 461 |
| Tabelle 4-205 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-302 | 472 |
| Tabelle 4-206 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-202 | 481 |
| Tabelle 4-207 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206 | 487 |
| Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206 | 493 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Zwei-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302.... | 26 |
| Abbildung 4-2: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (beobachtet) (FAS, BMN 111-301) | 29 |
| Abbildung 4-3: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (imputiert): (FAS, Studie BMN 111-301) | 30 |
| Abbildung 4-4: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen im Zeitverlauf (FAS, Studie BMN 111-301 mit mindestens 12 Monaten Nachbeobachtung in Studie BMN 111-901)..... | 31 |
| Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 66 |
| Abbildung 4-6:: Wachstum bei Achondroplasie. Links: Zunehmendes Wachstumsdefizit, modifiziert in Anlehnung an Merker et al., 2018 [54]. Rechts: Vergleich der Wachstumskurven, modifiziert in Anlehnung an Pauli et al. 2019 [55]. | 89 |
| Abbildung 4-7 Box Plot von Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT..... | 90 |
| Abbildung 4-8: Veränderung des Verhältnisses des Ober- zu Unterkörpersegments über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) - RCT | 111 |
| Abbildung 4-9 Box-Plot der Körperproportionsverhältnisse in Woche 52 (FAS) (Studie BMN 111-301) - RCT | 116 |
| Abbildung 4-10 Forest Plot der Differenz der mittleren Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 gegenüber Baseline nach Subgruppe (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT..... | 148 |
| Abbildung 4-11 Forest Plot der Differenz der mittleren Veränderung des z-Scores für die Körpergröße in Woche 52 gegenüber Baseline nach Untergruppe (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT | 149 |
| Abbildung 4-12 Forest Plot der Differenz der mittleren Veränderung gegenüber Baseline im Verhältnis von oberen zu unteren Körpersegmenten in Woche 52 nach Untergruppe (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT..... | 150 |
| Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 163 |
| Abbildung 4-14: Studiendesign der Studie BMN 111-302..... | 178 |
| Abbildung 4-15: Studiendesign der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | 182 |
| Abbildung 4-16: Box-Plot des 12-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-302) nach der ersten Dosis von Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen..... | 190 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-17: Punktdiagramm der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei Baseline und 6 Monate nach Behandlung nach Kohorte (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen | 192 |
| Abbildung 4-18 Mittlere Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen | 195 |
| Abbildung 4-19: Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf nach Kohorte (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen..... | 198 |
| Abbildung 4-20 Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit nach Gesamtbevölkerung (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen | 199 |
| Abbildung 4-21: Mittlerer (\pm SD) z-Score Körpergröße über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 201 |
| Abbildung 4-22: Mittleres (\pm SD) Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen..... | 210 |
| Abbildung 4-23: Box-Plot des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 216 |
| Abbildung 4-24: Box-Plot des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 217 |
| Abbildung 4-25: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 220 |
| Abbildung 4-26: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 220 |
| Abbildung 4-27: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenzlänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 223 |
| Abbildung 4-28: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenzlänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen..... | 224 |
| Abbildung 4-29: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Tibiallänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 226 |
| Abbildung 4-30: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Tibiallänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 227 |
| Abbildung 4-31: Balkendiagramm des selbstberichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 239 |
| Abbildung 4-32: Balkendiagramm des Eltern-berichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 302) – Weitere Untersuchungen..... | 240 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-33: Balkendiagramm der von den Betreuern berichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 242 |
| Abbildung 4-34: Balkendiagramm der selbstberichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen | 243 |
| Abbildung 4-35: Balkendiagramm der funktionalen Unabhängigkeitsmessung für Kinder (WeeFIM®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen..... | 245 |
| Abbildung 4-36 Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen | 291 |
| Abbildung 4-37: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des z-Scores der Körpergröße gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111- 202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen..... | 292 |
| Abbildung 4-38: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen | 293 |
| Abbildung 4-39: Zwei-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302 | 298 |
| Abbildung 4-40: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (beobachtet) (FAS, BMN 111-301) . | 308 |
| Abbildung 4-41: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (imputiert): (FAS, Studie BMN 111-301) | 309 |
| Abbildung 4-42: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (beobachtet) (FAS, Studie BMN 111-301) | 312 |
| Abbildung 4-43: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (imputiert) (FAS, Studie BMN 111-301) | 313 |
| Abbildung 4-44: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+/- SE), in 6-Monats-Intervallen im Zeitverlauf (FAS, Studie BMN 111-301 mit mindestens 12 Monaten Nachbeobachtung in Studie BMN 111-901) | 313 |
| Abbildung 4-45: Box Plots der Stehhöhe für Probanden, die NFAH erreicht haben | 333 |
| Abbildung 4-46: Box Plots der Stehhöhe für Probanden im Alter ≥ 16 Jahre..... | 335 |
| Abbildung 4-47: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-301 | 394 |
| Abbildung 4-48: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-302 | 407 |
| Abbildung 4-49: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-202 | 427 |
| Abbildung 4-50: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-205 | 443 |
| Abbildung 4-51 Flow-Chart für den Patientenfluss (Studie BMN 111-206 (laufend)) | 459 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ACH | Achondroplasia |
| ADL | Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Life) |
| AGV | Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (Annualized Growth Velocity) |
| AMIce | Arzneimittel-Informationssystem |
| ANCOVA | Kovarianz-Analyse (analysis of covariance) |
| BMI | Body mass index |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention (USA) |
| CONSORT | Konsolidierte Standards für die Berichterstattung über Studien (Consolidated Standards of Reporting Trials) |
| CSR | Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report) |
| CTCAE | Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DMC | Ausschuss zur Überwachung der Daten (data monitoring committee) |
| eCRF | Elektronisches Formular für Fallberichte (electronic case report form) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency) |
| EOI | Ereignisse von Interesse (Events of interest) |
| EOSI | Ereignisse von besonderem Interesse (Events of special interest) |
| EPAR | Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report) |
| FAH | Endgültige Höhe der Erwachsenen (Final adult height) |
| FAS | Vollständiger Analysesatz (Full Analyses Set) |
| FGFR3 | Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related Quality of Life) |

| | |
|---------|--|
| ICTRP | Internationale Registerplattform für klinische Studien (International Clinical Trials Registry Platform) |
| ITT | Absicht zu behandeln (intention to treat) |
| ITQoL | Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (Infant Toddler Quality of Life) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | Zuletzt beobachtet übertragen (last observed carried forward) |
| LQ | Lebensqualität |
| LS | Kleinstes-Quadrat (least-square) |
| MAR | Willkürliches Fehlen (missing at random) |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| MMRM | Modell mit gemischtem Effekt Wiederholung der Messung (Mixed effect Model Repeat Measurement) |
| MTC | Vergleich der gemischten Behandlung (Mixed Treatment Comparison) |
| NA | Nicht anwendbar |
| NFAH | Nahezu endgültige Erwachsenengröße (near final adult height) |
| NH | Natürlicher Verlauf (natural history) |
| PedsQL | Pädiatrisches Inventar zur Lebensqualität (Pediatric Quality of Life Inventory) |
| PT | Bevorzugte Begriffe nach MedDRA (Preferred Terms nach MedDRA) |
| QOLISSY | Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (Quality of Life in Short Stature Youth) |
| RCT | Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) |
| SAP | Statistischer Analyse Plan (statistical analyses plan) |
| SD | Standardabweichung (standard deviation) |
| SE | Standardfehler (standard error) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| STE | Surrogat-Schwellenwerteffekte (surrogate threshold effects) |

| | |
|--------|---|
| STROBE | Verbesserung der Berichterstattung über Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TREND | Transparente Berichterstattung über Evaluierungen mit nicht-randomisiertem Design (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| WeeFIM | Pädiatrische Messung der funktionalen Unabhängigkeit II (Pediatric Functional Independence Measure II) |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid (BMN 111; VOXZOGO®), einem modifizierten rekombinanten humanen natriuretischen Peptid vom C-Typ, welches für die Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren indiziert ist, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden [1].

Bei der Achondroplasie (ACH) handelt es sich um ein seltenes Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999. Die Europäische Kommission erteilte Vosoritid am 24. Januar 2013 den Status als Orphan Medicinal Product (EU/3/12/1094). Am 26. August 2021 erhielt Vosoritid die Zulassung, zudem wurde der Orphan Status bestätigt [2]. Daher gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen für Vosoritid als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist allerdings für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Achondroplasie ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die sich durch disproportionalen Skelettwachstum auszeichnet und für die es bisher keine zugelassene Therapie gab, die den Krankheitsmechanismus adressiert. Somit stellt Vosoritid die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit ACH dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sieben klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht.

Die zentrale/pivotal Studie ist die Studie BMN 111-301, eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie der Phase 3 mit 121 Kindern im Alter von 5 bis <18 Jahren zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen subkutanen Injektion von 15 µg/kg Vosoritid gegenüber Placebo.

Nach Abschluss einer einjährigen Behandlung mit Vosoritid oder Placebo konnten die Studienteilnehmer in die Erweiterungsstudie BMN 111-302 wechseln, die über eine Dauer von bis zu 5 Jahren die Langzeitwirksamkeit von Vosoritid untersucht. Die Bewertung von Vosoritid vs. Placebo basiert auf den patientenrelevanten Zielgrößen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Körpergröße (z-Score, für das Alter und Geschlecht adjustiert), und weitere anthropometrische Parameter wurden für Kinder mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen wie der ACH vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant (z-Score) und möglicherweise patientenrelevant (AGV) eingestuft.

Datenquellen

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vosoritid basiert auf den Studienberichten von 5 Studien im zugelassenen Anwendungsgebiet, darunter die randomisierte, placebokontrollierte 1-Jahres-Studie (BMN 111-301) mit dem primären Endpunkt Jährliche

Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) und ihre Verlängerungsstudie BMN 111-302 sowie die vorausgehende, prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901), 5-Jahres-Daten aus einer Phase-2-Studie (BMN 111-202/BMN 111-205) mit vergleichenden Daten zum natürlichen Wachstumsverlauf, Beobachtungsdaten der laufenden randomisierten Studie BMN 111-206 sowie Extrapolationsschätzungen zur finalen Erwachsenengröße (FAH; final adult height). Der European Public Assessment Report (EPAR) sowie Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche und Recherchen in Patientenregistern werden ebenfalls berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Bei Arzneimitteln für seltene Leiden sind die zulassungsrelevanten Studien in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen; es entfällt die Verpflichtung zur Definition von Ein- und Ausschlusskriterien. Allerdings wurden für Vosoritid weitere Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen und folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien verwendet:

Patientenpopulation - entsprechend dem Anwendungsgebiet von Vosoritid und gemäß der Zulassung und Fachinformation, d.h. Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden.

Intervention - Studien die eine tägliche subkutane Injektion von Vosoritid entsprechend der Zulassung untersuchen.

Endpunkte – Studien zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit. Die Endpunkte bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Körpergröße (z-Score, für das Alter und Geschlecht adjustiert), und anderer anthropometrischer Parameter wurden für Kinder mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen wie der ACH vom G-BA als patientenrelevant (z-Score) und möglicherweise patientenrelevant (AGV) eingestuft.

Keine Einschränkungen bei Vergleichstherapie, Studien- oder Publikationstyp sowie Sprache.

Nähere Details siehe Tabelle 4-1.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse wurden die Verzerrungsaspekte gemäß den Vorgaben in den entsprechenden Dossierabschnitten für jede der eingeschlossenen Studien bewertet; für die zentrale randomisierte kontrollierte Studie (RCT) BMN 111-301 wurden sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene; für die noch laufende RCT (BMN 111-206) und die offenen Studien (BMN 111-302, BMN 111-202/205) ausschließlich auf Endpunktebene einzelne Aspekte überprüft, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten.

Die prospektiv definierten primären und sekundären Endpunkte wurden patientenrelevanten Endpunkten wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verringerung von Nebenwirkungen

oder Verbesserung der Lebensqualität zugeordnet. Die Endpunktkategorie Mortalität ist in dieser Indikation nicht relevant; Todesfälle wurden durch unerwünschte Ereignisse erfasst. Der primäre Endpunkt der Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 war die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) verglichen mit der Baseline; in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 war diese ein sekundärer Endpunkt. Die altersadjustierte Wachstumsrate in der vorliegenden Operationalisierung ist ein geeigneter Messwert für das Wohlergehen der Patienten, da Minderwuchs und die damit ursächlich einhergehenden physischen Deformationen einen patientenrelevanten Morbiditätsparameter darstellen. Dies wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Behandlungen von Skelettdysplasien bestätigt (Enzymersatztherapien wie Elosulfase alfa und Asfotase alfa).

Als Sekundärendpunkt der Studien BMN 111-301, BMN 111-302, BMN 111-202 und BMN 111-205 wurde der z-Score Körpergröße im Vergleich zur Baseline im Rahmen der standardisierten anthropometrischen Messungen ermittelt, welche in jeder Studie gleich durchgeführt wurden. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von $-2,0$ oder mehr Standardabweichungen (SDs) unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht. Wie bereits dargelegt, stellt die Körpergröße einen validen und vom G-BA bereits anerkannten, patientenrelevanten Endpunkt dar, was auch in einem Beratungsgespräch zu Vosoritid am 16.03.2021 bestätigt wurde.

Die Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und das Verhältnis der Körperproportionen der Extremitäten sind geeignet, disproportionales Wachstum sowohl gegenüber der Norm als auch zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe quantitativ darzustellen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist generell als patientenrelevanter Endpunkt etabliert und von IQWiG und G-BA als solcher anerkannt. ACH ist eine Krankheit, die lebenslange Beeinträchtigungen sowohl in der Lebensqualität als auch den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) mit sich bringt. In der Zulassungsstudie wurden die Lebensqualität mit dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM 4.0), Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY[®]) questionnaire und dem Infant Toddler Quality of Life (ITQOL) Questionnaire erhoben. Mittel- bis langfristiges Ziel einer Vosoritid-Behandlung ist eine Verbesserung der Lebensqualität und ADL, allerdings sind im Rahmen der aus ethischen Gründen auf ein Jahr begrenzten Zulassungsstudie noch keine signifikanten Veränderungen zu erwarten.

Weiterhin stellen die Funktionelle Unabhängigkeit in der Selbstversorgung, Mobilität, Kognition und Sprache weitere wichtige Funktionen im Alltag dar. Hierfür wurde die Funktionelle Unabhängigkeit mit dem Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM[®]) erhoben.

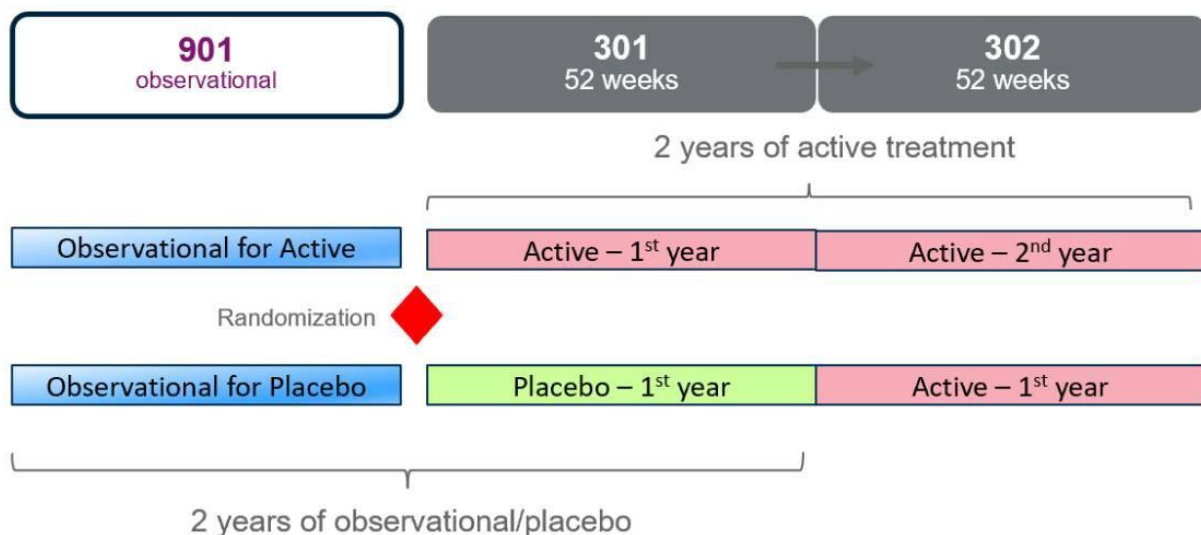
Da ACH eine schwerwiegende, seltene Erkrankung ist, wurden die Daten der Phase-3-Zulassungsstudie durch Langzeitanalysen unter Verwendung von 5-Jahres-Nachbeobachtungsdaten aus Phase-2-Studien sowie deren Erweiterungsstudien im Vergleich zu mehreren, unabhängigen, natürlichen Verlaufsdaten untermauert. Dieser Vergleich von Daten des natürlichen Verlaufs mit solchen eines hohen Evidenzgrades aus randomisierten,

placebokontrollierten Studie erfolgte, da während der Machbarkeitsbewertung der pivotalen Zulassungsstudie seitens der Prüfer, Gesundheitsbehörden und der Familien erhebliche Bedenken in Bezug auf eine Verlängerung der einjährigen Placeboperiode geäußert wurden. Die Verwendung von Daten aus Studien niedrigerer Evidenzstufen ist daher in diesem Kontext gerechtfertigt. Weiterhin sind in diesem Kontext auch indirekte Vergleiche zu externen Populationen möglich, da ACH eine Krankheit mit geringer individueller Variabilität ist und standardisierte Wachstumskurven aus Europa vorliegen.

Die einjährige pivotale Studie BMN 111-301 (NCT03197766) mit höchster Evidenzstufe wird ergänzt durch die weiteren zulassungsrelevanten Studien zu Vosoritid (Studien BMN 111-206, BMN 111-302, BMN 111-202 und BMN 111-205) mit überwiegend offenem Design, was die Beobachtung einer Behandlung über einen längeren Zeitraum und damit Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Vosoritid bei Kindern mit ACH ermöglichte.

Das Studiendesign der Zulassungsstudie BMN 111-301 und deren noch andauernde Verlängerung BMN 111-302 umfasst auch eine einleitende prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901) und ermöglicht eine erweiterte Bewertung und Baseline-Erhebung sowohl behandelter als auch unbehandelter Kinder in der randomisierten placebokontrollierten Studie. Der Vergleich der Vosoritid-Behandlung mit einer Längsschnittbeobachtung über 2 Jahre mit unbehandelten Kindern (wie in Abschnitt 4.4.2 beschrieben) erfolgte mit Hilfe prospektiv erhobener 1-Jahres Beobachtungsdaten bei unbehandelten Kindern (BMN 111-901), welche in die Studie BMN 111-301 auf Placebo randomisiert wurden und somit den Datensatz auf insgesamt 2 Jahre „unbehandelt / Placebo“ ergänzen. Eine Übersicht dieser Untersuchungen, die die Evidenz zur Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes liefern, ist in Abbildung 4-1 dargestellt.

Abbildung 4-1: Zwei-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302



Hinweis: Die rote Raute stellt den Zeitpunkt BMN 111-301 dar, an dem die Probanden auf die aktive Behandlung oder Placebo randomisiert wurden.

Quelle: EUR efficacy update report, Abbildung 3.1.1.

Somit werden die Daten der Phase-3-Zulassungsstudie BMN 111-301 durch die Langzeitanalysen gestützt.

Synthese von Ergebnissen

Kombination der Beobachtungsstudien mit placebokontrollierten Analysen:

Zur Darstellung des Behandlungseffekts von Vosoritid auf das Wachstum wurden für den Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) jeweils 6-Monats-Intervalle entsprechend dem randomisiertem Behandlungsarm in Diagrammen erfasst. Für den Vosoritid-Arm wurden somit 4 Schätzungen für AGV ab Baseline in BMN 111-301 bis einschließlich Woche 52 in BMN 111-302 erhoben (2 Jahre Behandlung, siehe Abbildung 4-1). Für den Placebarm wurden unter Einbezug der prospektiven Beobachtungsphase (BMN 111-901) ebenfalls 4 Schätzwerte ermittelt. Dabei ermöglichte lineare Interpolation eine exakte Berechnung der 6-Monats-Intervalle über 2 Jahre, da die Studienvisiten nicht entsprechend geplant waren.

Unterstützende vergleichende Analysen:

Neben der Analyse der AGV-Daten in 6-Monats-Intervallen wurden vergleichende Analysen über einen 2-Jahres-Zeitraum für die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, der Stehhöhe, des z-Scores Körpergröße, und des Verhältnisses Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline durchgeführt. Die Methodik entsprach den im Statistischen Analyse Plan (Integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit) beschriebenen vergleichenden 18-Monats-Placebo-/Beobachtungsanalysen. Für die Bestimmung der Differenz zwischen behandelten und unbehandelten Probanden wurden separate Kovarianzanalyse-Modelle (ANCOVA) mit Bezug auf Baseline der BMN 111-301 verwendet. Die Ergebnisse der Analysen beinhalten die mittlere Veränderung der kleinsten Quadrate (least squares) (LS) gegenüber Baseline für jede Behandlungsgruppe, die mittlere LS-Behandlungsdifferenz (berechnet als Vosoritid - Placebo), das 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Behandlungsdifferenz und zweiseitige p-Werte, die als deskriptiv angesehen wurden. Für die Stehhöhe wurden Spaghetti-Plots erstellt, die Beobachtungsdaten aus BMN 111-901 und alle Größenmessungen von Beginn der Studie BMN 111-301 bis zur letzten aufgezeichneten Bewertung in BMN 111-302 enthielten.

Zusätzlich zu den Analysen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit wurden aktualisierte Zusammenfassungen für das Knochenalter und das Knochenalter im Vergleich zum chronologischen Alter ab der ersten Dosis der Behandlung, in 6-Monats-Intervallen, nach Geschlecht und insgesamt erstellt.

Analysen zur Behandlung im ersten Jahr und im zweiten Jahr

Die Darstellungen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für die randomisierten Arme umfassen unbehandeltes Wachstum (BMN 111-901), zusätzliches Wachstum der 1 Jahr mit Vosoritid behandelten Probanden gegenüber unbehandelten Probanden (BMN 111-301) sowie das Wachstum im ersten Behandlungsjahr gegenüber dem zweiten Behandlungsjahr (BMN 111-302).

Langzeitbehandlungseffekt und Auswirkung auf die Endgröße im Erwachsenenalter:

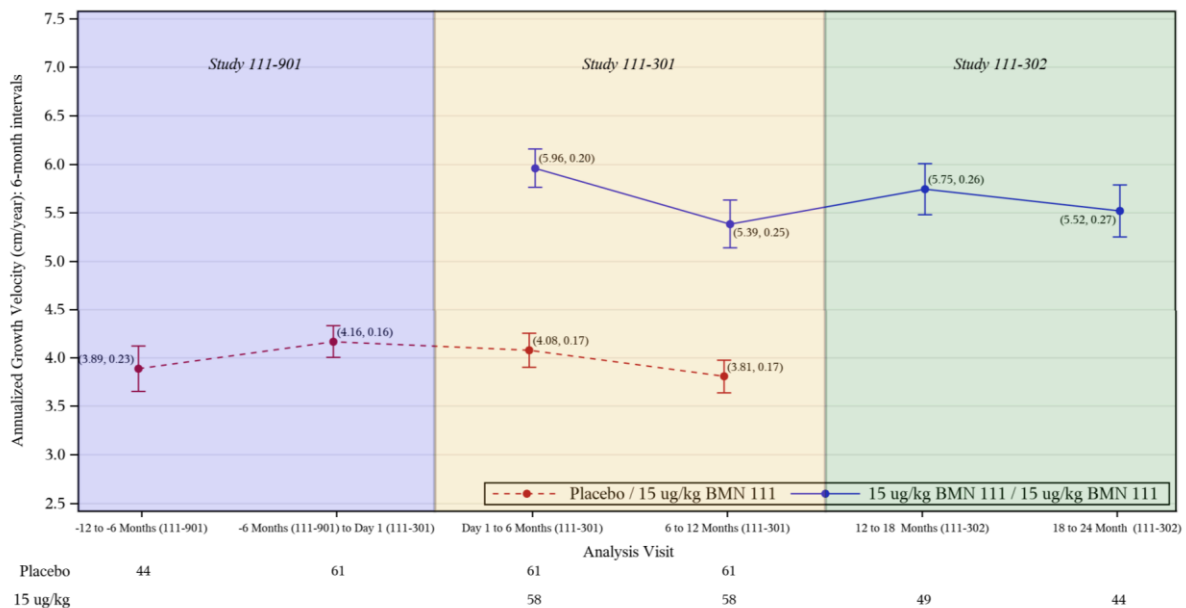
Zur Abschätzung der langfristigen Behandlungseffekte von Vosoritid auf die Stehhöhe und auf die endgültige Erwachsenengröße (FAH; final adult height) wurden die Daten der Studie BMN 111-205 herangezogen. Um die Auswirkung der Behandlung zu beurteilen, wurde die Körpergröße über die Zeit gegen die geschlechts- und altersangepassten durchschnittlichen Körpergrößenbereiche und ACH-Größenbereiche in Spaghetti-Plots aufgetragen. Zusätzlich wurden Diagramme für die individuellen Körpergrößen der behandelten Probanden in Bezug auf die geschlechts- und altersangepassten Körpergrößenverteilungen unbehandelter ACH-Probanden aus der primären Natural-History-Quelle (AchNH-Studie) erstellt [3].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die klinischen Daten von Vosoritid zeigen einen bedeutsamen und nachhaltigen Ausgleich der jährlichen Wachstumsverzögerung bei Kindern mit ACH, so dass ein Großteil (74%) des ACH-bedingten verringerten Wachstums kompensiert wird. Die Daten der randomisierten, placebokontrollierten 1-Jahres-Studie (BMN 111-301) mit dem primären Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), gekoppelt mit 5-Jahres-Daten aus einer Phase-2-Studie (BMN 111-202 / BMN 111-205) mit vergleichenden Daten zum natürlichen Wachstumsverlauf, zeigen, dass Vosoritid einen nachhaltigen Einfluss auf die enchondrale Knochenwachstumsrate hat und somit letztendlich zu einer Zunahme der endgültigen Erwachsenengröße beiträgt.

Die Analyse der zweijährigen Behandlungsdaten der ursprünglich mit Vosoritid behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrolldaten der Placebogruppe, ergänzt mit Beobachtungsdaten, die vor der Behandlung mit Vosoritid erhoben wurden (Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3), führt definitiv zu der Schlussfolgerung, dass der Behandlungseffekt mit Vosoritid im zweiten Behandlungsjahr aufrechterhalten wird. Die LS Mean Differenz der Vosoritidgruppe im Vergleich zu Placebo betrug im ersten Jahr 1,71 cm/Jahr (95% KI 1,27; 2,15, $p < 0,0001$), und 1,52 cm/Jahr (95% KI 1,17; 1,87, $p < 0,0001$) im zweiten Jahr. Diese Daten belegen, dass der im ersten Jahr beobachtete Behandlungseffekt von Vosoritid auf die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bei fortgesetzter Behandlung im zweiten Jahr aufrechterhalten wird.

Abbildung 4-2: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (beobachtet) (FAS, BMN 111-301)



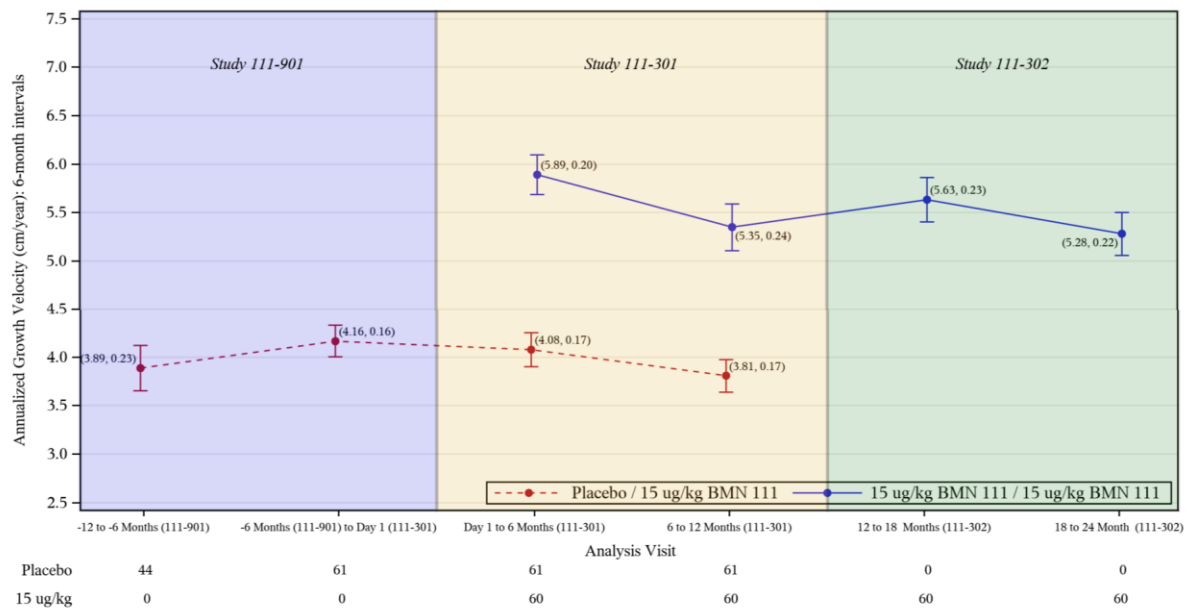
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; SE, Standardfehler [standard error].

Für den aktiven Arm werden vier 6-Monats-Intervall-Schätzungen des Mittelwerts (+SE) der AGV während der Behandlung angegeben. Für den beobachteten Placebo-Arm werden vier Schätzungen des Mittelwerts (+SE) der unbehandelten AGV angegeben. Der gelbe Bereich repräsentiert AGV sowohl unter Placebo (rote Linie) als auch AGV unter Behandlung (blaue Linie), der blaue Bereich beobachtete AGV aus der Studie BMN 111-901 und der grüne Bereich behandelte AGV aus der Studie BMN 111-302.

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Höhe bei Besuch in Monat 24 - Höhe bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen wurden nicht imputiert.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 4.1.1.1. und Abbildung 14.2.1.3A

Abbildung 4-3: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (imputiert): (FAS, Studie BMN 111-301)



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; SE, Standardfehler [standard error]

Für den aktiven Arm werden vier 6-Monats-Intervall-Schätzungen des Mittelwerts (+SE) für AGV während der Behandlung angegeben. Für den beobachteten Placebo-Arm werden 4 Schätzungen des Mittelwerts (+SE) für unbehandelte AGV angegeben. Der gelbe Bereich repräsentiert AGV sowohl unter Placebo (rote Linie) als auch AGV unter Behandlung (blaue Linie), der blaue Bereich beobachtete AGV aus der Studie BMN 111-901 und der grüne Bereich behandelte AGV aus der Studie BMN 111-302.

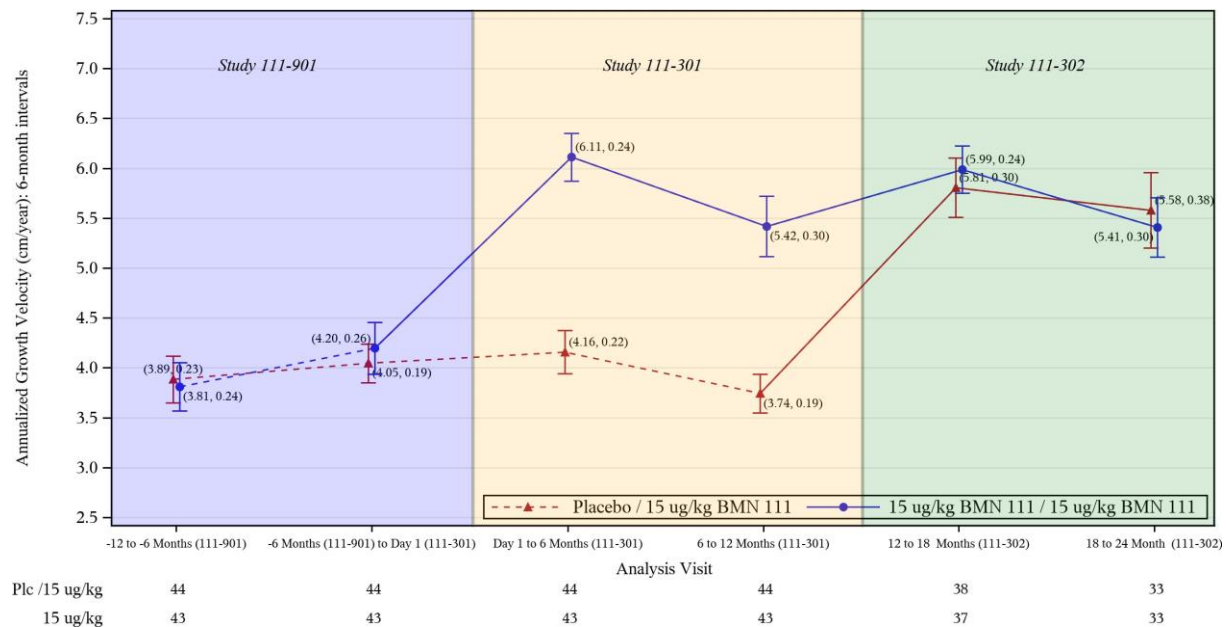
6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Höhe bei Besuch in Monat 24 - Höhe bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen wurden imputiert.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 4.1.1.2. und Abbildung 14.2.1.3B

Der Anstieg der AGV (mittlere adjustierte AGV Differenz: 1.57 cm/Jahr) gegenüber der unbehandelten Population im ersten Behandlungsjahr ist vergleichbar mit dem Anstieg im zweiten und führte zu einer Verdoppelung des Größenzuwachses über den 2-jährigen Behandlungszeitraum im Vergleich zum 1-jährigen Behandlungszeitraum. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der Studie BMN 111-205, die zeigte, dass die stufenweise Zunahme der Körpergröße nach einer fünfjährigen Behandlung mit Vosoritid ungefähr das Fünffache der in der einjährigen placebokontrollierten Studie BMN 111-301 berichteten Zunahme der Körpergröße betrug.

Abbildung 4-4 zeigt, dass nach Umstellung auf Vosoritid die Zunahme der AGV im Placebo/Vosoritid-Arm (gemessen als LS Mean Differenz für die Veränderung zu Baseline) in der Studie BMN 111-302 -1,79 cm/Jahr (95% KI: -2,43; -1,15; mit einem zweiseitigen p-Wert <0,0001) zugunsten von Placebo/Vosoritid beträgt. Dies bestätigt die Beobachtung, dass der Behandlungseffekt im Vosoritid-Arm auch im zweiten Jahr der Behandlung in vollem Umfang erhalten bleibt.

Abbildung 4-4: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen im Zeitverlauf (FAS, Studie BMN 111-301 mit mindestens 12 Monaten Nachbeobachtung in Studie BMN 111-901)



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; plc, Placebo; SE, Standardfehler [standard error]. Blaue und rote durchgezogene Linien repräsentieren die Behandlung mit Vosoritid 15 µg/kg; blaue und rote gestrichelte Linien repräsentieren Beobachtung/Placebo. 6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall FTS bei 18 bis 24 Monaten = [(Höhe bei Besuch in Monat 24 - Höhe bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen wurden nicht imputiert.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 14.2.1.4C

Weiterhin bestätigten Analysen des Knochenalters (Greulich- und Pyle-Atlas-Methode) während längerer Behandlungszeiträume (bis zu 5 Jahre), dass eine Vosoritid-Behandlung keine Beschleunigung der Knochenalterung oder ungewöhnliche Veränderungen der Skelettreife verursacht. Dies untermauert ebenfalls die Erwartung, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Vosoritid zu einer Zunahme der FAH führen wird und die Gesamtwachstumsdauer nicht verkürzt wird. Ebenso ist die mit Vosoritid beobachtete anhaltende Verbesserung des Wachstums mit einem Trend hin zu verbesserten Körperproportionen assoziiert, was darauf hindeutet, dass mit der Verbesserung des linearen Knochenwachstums im Laufe der Zeit auch eine Verbesserung der Proportionen beobachtet werden kann.

Langzeitdaten aus der laufenden Erweiterungsstudie BMN 111-205 zeigten, dass die mit Vosoritid beobachtete Verbesserung der AGV über einen Behandlungszeitraum von bis zu fünf Jahren zu einer signifikanten und aussagekräftigen Verbesserung der Stehhöhe führte.

Mit Hilfe von Kontrolldaten aus verschiedenen Natural-History-Datenquellen (natürlichen Verlaufsstudien) ließ sich in mehreren Analysen die Konsistenz und Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid auf die Stehhöhe zeigen. Obwohl ein Vergleich mit

natürlichen Verlaufsstudien nicht dem Evidenzgrad einer prospektiv angelegten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie entspricht, sind diese Vergleiche nützlich, um das Risiko-Nutzen-Profil von Vosoritid zu beurteilen.

Zur Abschätzung der Auswirkungen von Vosoritid auf die FAH wurde eine Extrapolationsanalyse durchgeführt, die das Wachstum nach der letzten verfügbaren Größenmessung sowie verfügbare Langzeitdaten und verschiedene Annahmen berücksichtigt und die FAH beim Erreichen eines Alters von 16 Jahren schätzt. Unter der konservativen Annahme, dass die Probanden nicht mehr wachsen (last observed carried forward [LOCF]), ergab sich ein mittlerer Unterschied von 11,57 cm zwischen den Probanden in der Vosoritid-Gruppe und der externen Kontrolle, während eine Annahme von gleichbleibendem Wachstum unter Vosoritidtherapie zu einem Unterschied von 19,01 cm (13,57 cm; 24,46 cm) führt (Tabelle 4-190). Diese Analyse unterstützt die Evidenz, dass die Wirkung von Vosoritid auf das Wachstum über einen längeren Zeitraum kontinuierlich bestehen bleibt und letztendlich zu einer signifikanten Zunahme der FAH führen kann. Es ist geplant, FAH Messungen sowie weitere klinisch relevante Ergebnisse nach der Zulassung langfristig von denjenigen Probanden zu erheben, die in die laufenden Vosoritid-Erweiterungsstudien (BMN 111-205 und BMN 111-302) aufgenommen wurden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Achondroplasie ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die durch disproportionales Skelettwachstum gekennzeichnet ist und für die es bisher keine zugelassene spezifische Therapie gibt. Zudem ist der Zeitrahmen für eine Beeinflussung des Skelettwachstums auf die Kindheit und Jugend begrenzt. Vosoritid stellt die erste und einzige zielgerichtete Therapie für Patienten mit ACH dar und ist, basierend auf der geringen Inzidenz, ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Vosoritid zielt direkt auf die Pathophysiologie von ACH, indem es den Signalweg des mutierten Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3) herunterreguliert und folglich die enchondrale Knochenbildung fördert.

Die Aussagekraft, der in diesem Dossier präsentierten, zulassungsbegründenden Studien wird auf Basis einer randomisierten Studie (Evidenzstufe 1b) mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität sowie einer hohen Relevanz für Kinder in Deutschland, ergänzt durch Studien mit Langzeitdaten, als hoch eingestuft. Die Ergebnisse aller Studien basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Endpunkte bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Körpergröße (z-Score, für das Alter und Geschlecht adjustiert), und anderer anthropometrischer Parameter wurden für Kinder mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen wie ACH vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant (z-Score) und möglicherweise patientenrelevant (AGV) eingestuft.

Für Kinder mit Achondroplasie in der Altersgruppe von 5-14 Jahren ergibt sich durch die Behandlung mit Vosoritid ein erheblicher Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sieben klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht. In der 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie BMN 111-301 mit teilnehmenden Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren konnte durch die Behandlung mit Vosoritid 74% des Defizits der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei ACH ausgeglichen werden. Zudem wurde eine signifikante Zunahme der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit und somit auch Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten Kindern mit ACH erzielt (1,57cm/Jahr). Basierend auf der deutlichen Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit und Körpergröße lässt sich ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen ableiten, der anhand einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit hoher Ergebnissicherheit belegt wird. Die Daten der Phase-3-Zulassungsstudie werden zudem durch Langzeitanalysen gestützt. Die Dauer des Behandlungseffekts von Vosoritid konnte durch 5-Jahres-Beobachtungsdaten der Phase-2-Studie (inklusive deren Erweiterungsstudie BMN 111-205) im Vergleich zu mehreren unabhängigen Quellen von Daten zum natürlichen Verlauf gezeigt werden. Durch das umfassende Studienprogramm für Vosoritid konnte somit in der Gesamtschau der Ergebnisse auch die Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes gezeigt werden, so dass sich durch die Behandlung mit Vosoritid insgesamt ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren (Patientenalter in der Phase-3-Zulassungsstudie) ergibt.

Zusatznutzen in der Altersgruppe von 2 bis 4 Jahren

Obwohl die Indikation diese Altersgruppe bereits aufgrund von Daten von vier Sentinel Patienten einschließt, ist die Studie BMN 111-206 noch nicht abgeschlossen, und ein zusätzlicher Nutzen in dieser jüngeren Gruppe wird sich zeigen, sobald die endgültigen Daten vorliegen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid (BMN 111; VOXZOGO®), einem modifizierten rekombinanten humanen natriuretischen Peptid vom C-Typ, der für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren indiziert ist, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden [1].

Achondroplasie (ACH) ist eine schwerwiegende, langsam fortschreitende, seltene Erkrankung, die sich durch disproportionales Skelettwachstum auszeichnet. Bei ACH handelt es sich um ein seltenes Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [4]. Die Europäische Kommission erteilte Vosoritid am 24. Januar 2013 den Status als Orphan Medicinal Product (EU/3/12/1094) [5], und dieser Status wurde im Rahmen der Zulassung bestätigt [2]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 26. August 2021 vergeben wurde, als belegt [6, 7]. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Vosoritid auf Grundlage der Zulassungsstudien nachgewiesen werden.

Vosoritid stellt die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit ACH dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sieben klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht. Die Bewertung in diesem Dossier erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis folgender Studien, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegen:

Zentrale Studie ist die Studie BMN 111-301, eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie der Phase 3 mit 121 Kindern im Alter von 5 bis <18 Jahren zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen subkutanen Injektion von 15 µg/kg Vosoritid gegenüber Placebo. Studienteilnehmer, die eine einjährige Behandlung mit Vosoritid oder Placebo in dieser Studie abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an der Erweiterungsstudie BMN 111-302 teilzunehmen, die über eine Dauer von bis zu 5 Jahren die Langzeitwirksamkeit von Vosoritid untersucht. Probanden, die in Studie BMN 111-301 zu Placebo randomisiert wurden, wurden in der Studie BMN 111-302 auf Vosoritid umgestellt. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; annualized growth velocity) in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Zu den patientenrelevanten sekundären Endpunkten zählten z-Score Körpergröße, Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionelle Selbständigkeit und Unerwünschte Ereignisse.

Ebenfalls zulassungsrelevant und im vorliegenden Nutzendossier präsentiert waren die Studien BMN 111-202, BMN 111-205 sowie BMN 111-206. Bei der Studie BMN 111-202 handelt es sich um eine offene, sequenzielle Phase-2-Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie mit 35 Kindern im Alter von 5-14 Jahren, sowie deren Erweiterungsstudie BMN 111-205 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vosoritid bei 30 Kindern, die eine zweijährige Behandlung in der Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben. Eine weitere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie ist die noch laufende Phase II-Studie BMN 111-206 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid auf das Wachstum bei Säuglingen und jüngeren Kindern von Geburt bis zum Alter von 60 Monaten (5 Jahre).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Aus der oben genannten Fragestellung ergeben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien

Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Vosoritid

| | Kriterium | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Details/Begründung |
|---|----------------------------|---|--|--|
| 1 | Population | Patienten mit Achondroplasie, ab 2 Jahren, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden. | Andere Population | Anwendungsgebiet von Vosoritid gemäß der Zulassung/Fachinformation |
| 2 | Intervention | Vosoritid | Andere Intervention | Anwendung/Dosierung gemäß Zulassung/Fachinformation |
| 3 | Vergleichstherapie | Keine Einschränkung | - | Für ein Medikament mit Orphan Drug-Status ist der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 2 SGB V) [6] |
| 4 | Endpunkte | Studien zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | Ohne Ergebnisse zu einem der genannten Endpunkte | Patientenrelevante Endpunkte gemäß Verfahrensordnung [7] |
| 5 | Studientyp | Keine Einschränkung | Fallberichte, systematische Reviews einschließlich Meta-Analysen, gepoolte Analysen (nach Überprüfung deren Referenzlisten), narrative Reviews | Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V basiert die Nutzenbewertung eines Medikaments mit Orphan Drug-Status auf den Zulassungsstudien. Bei der Zulassung wurden sowohl RCT als auch non-RCT-Studien berücksichtigt. |
| 6 | Publikationstyp | Keine Einschränkung | | |
| 8 | Publikationssprache | Keine Einschränkung | - | - |

RCT: randomisierte kontrollierte Studie [randomised controlled trial]; SGB V: Sozialgesetzbuch V

Erläuterungen und Begründungen:

Patientenpopulation

Die Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Vosoritid gemäß der Zulassung und Fachinformation, i.e. für die Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren indiziert, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden.

Intervention

Es werden Studien eingeschlossen, die eine tägliche subkutane Injektion von Vosoritid untersuchen.

Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug-Status von Vosoritid müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen nicht gegenüber einer definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Vosoritid ist auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie BMN 111-301 zu bewerten. In diesem Fall repräsentiert die Therapie im Kontrollarm (Placebo) die Vergleichstherapie für Vosoritid.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden folgende als patientenrelevant erachtete Endpunkte aus den Kategorien Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die Endpunktkategorie Mortalität ist in dieser Indikation nicht relevant.

Morbidität

Die Endpunkte der Kategorie Morbidität basieren auf anthropometrischen Messungen der Körpermaße, Größe und Form und werden als Veränderung im Vergleich zu Baseline ausgewertet:

- Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; Annualized Growth Velocity)
- z-Score Körpergröße
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment
- Körperproportionenverhältnis der Extremitäten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales
- Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) Questionnaire
- Infant Toddler Quality of Life™ (ITQOL) Questionnaire

Funktionelle Selbständigkeit

- Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- UE/SUE nach Schweregrad, SOC/PT
- UE/SUE, die zu Dosisänderung, Therapieabbruch, Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse

Studientyp

Bei der Zulassungsstudie BMN 111-301 handelt es sich um eine randomisierte Studie. Somit ist eine Bewertung auf Basis von RCT möglich. Es werden zusätzlich nicht-randomisierte und nicht-vergleichende klinische Studien eingeschlossen, da sie Grundlage der Zulassung waren.

Nach Abschluss einer einjährigen Behandlung mit Vosoritid oder Placebo in der BMN 111-301 Studie konnten alle Studienteilnehmer in die (noch laufende) Erweiterungsstudie BMN 111-302 wechseln, die über eine Dauer von bis zu 5 Jahren die Langzeitwirksamkeit von Vosoritid untersucht.

Zudem umfasste Zulassungsstudie BMN 111-301 eine einleitende einjährige prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901) sowohl behandelter als auch unbehandelter Kinder der randomisierten placebokontrollierten Studie BMN 111-301.

Die laufende Studie BMN 111-206 ist eine placebokontrollierte doppelblinde Studie mit 3 Kohorten, die Kinder mit ACH ab einem Alter von 0 bis <60 Monate einschließt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische, bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde auf der Suchoberfläche Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

Tabelle 4-2: Datenbanken der bibliografischen Literaturrecherche

| Datenbank | Suchoberfläche | Datum der Suche | Letztes Update der Datenbank |
|---|----------------|-----------------|------------------------------|
| Medline (incl. Medline in Process, Pubmed Not | Ovid | 23. Juli 2021 | 22. Juli 2021 |

| | | | |
|---|------|---------------|---------------|
| Medline, In Data Review, Publisher | | | |
| Embase | Ovid | 23. Juli 2021 | 22. Juli 2021 |
| Cochrane Central Register of Controlled Studies | Ovid | 23. Juli 2021 | Juni 2021 |

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Merkmale, wie etwa Suchsyntax und Thesauri, ein individuell zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dabei wurde kontrolliertes Vokabular ebenso verwendet wie Freitext. Die Suchstrategie basierte für die Datenbanken auf zwei Blöcken (Population und Intervention).

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 23. Juli 2021 für alle Datenbanken durchgeführt. Es wurden keine Spracheinschränkungen oder zeitliche Limitierungen vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien mit den sich daraus ergebenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel

In einer systematischen Suche wurden folgende Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht (Tabelle 4-3):

Tabelle 4-3: Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

| Studienregister | URL | Datum der Suche |
|---|---|-----------------|
| ClinicalTrials.gov | http://www.clinicaltrials.gov | 23. Juli 2021 |
| WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) | http://apps.who.int/trialsearch/ | 23. Juli 2021 |
| EU Clinical Trials Register | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search | 23. Juli 2021 |
| Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS) / PharmNet.Bund | https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | 23. Juli 2021 |
| EMA Clinical Data | https://clinicaldata.ema.europa.eu/ | 23. Juli 2021 |

Die Suchstrategie wurde weit gefasst und beschränkte sich vornehmlich auf interventionsspezifische Suchterme. Einschränkungen bezüglich Studienpopulation, Studientyp, Status der Studie oder Verfügbarkeit von Ergebnissen wurden nicht vorgenommen.

Bei der Entwicklung der Recherchestrategien wurden register- / datenbankspezifische Vorgaben, Merkmale und Limitierungen in Betracht gezogen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP, AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data am 23. Juli 2021.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte unter Anwendung folgender Strategien:

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

- Auf der Seite Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Verfahren nach §35a SGB V wurde mit Hilfe des Wirkstofffilters die Nutzenbewertung zum Wirkstoff „Vosoritid“ durchsucht.
- Auf der Website <https://www.g-ba.de/> wurde im Suchfeld nach den Begriffen „Vosoritid“, „BMN 111“ und „VOXZOGO“ gesucht.

Eine weitere Dokumentation der Suche erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel, Abstract, Informationen aus dem Studienregistereintrag) auf Abweichungen zu den prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) untersucht. Treffer, die bereits auf Abstractebene ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden mit Dokumentation des Grundes ausgeschlossen. Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Fragestellung bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Bei Relevanz wurde die Publikation in das vorliegende Modul 4A zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Auswahl wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens und gegebenenfalls durch einen dritten Reviewer gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene randomisierte Studie BMN 111-301 wurde das Verzerrungspotenzial anhand des Studienprotokolls, Studienbericht und Vollpublikation der Studie untersucht. Es wurden zunächst die Ergebnisse auf Studienebene hinsichtlich der unter A aufgeführten Verzerrungsaspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Daraufhin wurden die unter B genannten endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte beurteilt und ebenfalls als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Bewertung

des Verzerrungspotenzials wurde für die Studie und jeden der Endpunkte separat durchgeführt und in Anhang 4-F zusammengefasst.

Die noch laufende randomisierte Studie BMN 111-206 konnte zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht abschließend bewertet. Deshalb wurden nur einzelne Aspekte betrachtet.

Für die eingeschlossenen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien („Weitere Untersuchungen“) wurden gemäß dieser Vorlage keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte vorgenommen. Es wurden einzelne Aspekte überprüft, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten. Dies wurde für jeden einzelnen Endpunkt überprüft.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft und Diskrepanzen in der Einstufung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst. Insgesamt richtete sich die Vorgehensweise bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials nach den Hinweisen der Bewertungsbögen im Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurde in den Abschnitten 4.3.1.2.1 (RCT) und 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) sowie anhand der Kriterien 2b bis 14 des CONSORT

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

(Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements in Anhang 4-E beschrieben. Der Patientenfluss wurde jeweils in einem Flow-Chart ebenfalls gemäß CONSORT dargestellt.

Relevante Informationen und Daten wurden hierfür dem jeweiligen Studienbericht entnommen, bei Bedarf ergänzt durch Studienprotokoll oder Vollpublikation.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Es wurden die folgenden demographischen und krankheitsrelevanten Charakteristika dargestellt, um die Studienpopulation der Studien BMN 111-301, BMN 111-302, BMN 111-202 und BMN 111-205 zu beschreiben:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Tanner Stadium (I, >I)
- Gewicht, z-Score Gewicht

- BMI, z-Score BMI
- Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)
- z-Score Körpergröße
- Stehhöhe
- Sitzhöhe
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt. Die Endpunktkategorie Mortalität ist in dieser Indikation nicht relevant. Todesfälle werden durch unerwünschte Ereignisse erfasst.

Tabelle 4-4 Übersicht Endpunkte

| Endpunktkategorie/ Endpunkt | Studie | | | | |
|---|--|--|---|---------------------------------------|--|
| | BMN 111-301 (RCT, Vergleich zu Placebo) | BMN 111-302 (Offene Studie) | BMN 111-202 (Offene Studie) | BMN 111-205 (Offene Studie) | BMN 111-206 (RCT, Vergleich zu Placebo) |
| Morbidität | | | | | |
| Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)* | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 260 zu Baseline | Veränderung bis Woche 104 zu Baseline | Veränderung bis Woche 260 zu Baseline | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline |
| z-Score Körpergröße* | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 78 zu Baseline (und alle 26 Wochen danach) | Veränderung bis Woche 104 zu Baseline (Kohorte 3+4) Veränderung bis Woche 26 zu Baseline (Kohorte 1 bis 4) | Veränderung bis Woche 260 zu Baseline | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline |
| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment * | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 78 zu Baseline (und alle 26 Wochen danach) | Veränderung bis Woche 104 zu Baseline | Veränderung bis Woche 260 zu Baseline | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline |
| Körperproportionsverhältnis* | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 78 zu Baseline (und alle 26 Wochen danach) | Veränderung bis Woche 104 zu Baseline | Veränderung bis Woche 286 zu Baseline | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline |

| | | | | | |
|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) questionnaire | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| Infant Toddler Quality of Life™ (ITQOL) Questionnaire | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline |
| Funktionelle Selbständigkeit | | | | | |
| Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline |
| Sicherheit | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse, einschließlich: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Therapie- und Studienabbruch; Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse | Veränderung bis Woche 52 zu Baseline | Veränderung bis Woche 312 zu Baseline (danach alle 52 Wochen) | Veränderung bis Woche 104 zu Baseline | Veränderung bis Woche 312 zu Baseline | Veränderung bis Woche 56 zu Baseline |
| *Anthropometrischer Parameter | | | | | |

Anthropometrische Parameter

Anthropometrische Messungen (der Körpermaße, der Größe und der Form) wurden bei jedem geplanten Besuch von einem Studienmitarbeiter vorgenommen.

Während der gesamten Studie sollte die gleiche Ausrüstung (z. B. Campbell-Messschieber für die Fußlänge) und dieselben Messstellen verwendet werden. Die Messungen der Gliedmaßen erfolgten gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben [8].

Anthropometrische Messungen wurden in den Studien BMN 111-301, BMN 111-302 und BMN 111-206 an Tag 1 und in Woche (in BMN 111-206 zusätzlich in Woche 6) 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2

Wochen zurück lag. Die Körperproportionen wurden beim Screening, an Tag 1, Woche 26, und Woche 52 evaluiert und auf 2 Dezimalstellen berechnet.

In den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 wurden die anthropometrische Messungen nach 183 Tagen, nach 12 Monaten, nach 18 Monaten, nach 24 Monaten, nach 48 Monaten und nach 66 Monaten gegenüber Baseline verglichen, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag. Folgende Parameter wurden erhoben:

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Die Ursache der ACH liegt in einer Verlangsamung der enchondralen Ossifikation, insbesondere der langen Knochen, welche zu disproportioniertem Kleinwuchs führt und sowohl die alltäglichen Aktivitäten als auch die Lebensqualität der betroffenen Personen einschränkt.

Aufgrund des zu langsamen Wachstumes bei Kindern mit ACH ist die Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit vor dem Schluss der Epiphysen somit die einzige Möglichkeit, die endgültige Körpergröße im erwachsenen Alter zu beeinflussen. Eine Erhöhung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) stellt daher einen patientenrelevanten und validen Endpunkt dar, der zur Bewertung von Vosoritid herangezogen wird.

Der Morbiditätsparameter Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Wachstumsrate wurde bereits durch den G-BA, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, in drei Nutzenbewertungen als patientenrelevant bestätigt [9-12].

In den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 wurde die AGV als primärer Endpunkt und in den Studien BMN 111-202, BMN 111-205 und BMN 111-206 als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Operationalisierung dieses Endpunktes war in allen Studien, bis auf unterschiedliche Beobachtungszeiten, gleich. Somit stellt die AGV einen validen, reproduzierbaren und innerhalb sowie zwischen den Studien vergleichbaren Morbiditätsparameter dar.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte für den Parameter AGV tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden), zudem grafisch als Box-Plots. Die Veränderung der AGV wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 und Baseline ermittelt und im Falle einer RCT nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden (RCT) oder alle eingeschlossenen Probanden (offene Studien) umfasste.

z-Score Körpergröße

Der z-Score Körpergröße wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt, die für jede Studie gleich gehandhabt wurden.

Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC abgeleitet. Die Daten wurden als Standardabweichungswert (SD) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (die 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von $-2,0$ oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].

Die z-Scores für die Körpergröße werden anhand der CDC-Referenzen oder der Weltgesundheitsorganisation (WHO), je nach Alter der Probanden, abgeleitet.

- Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter wird die Stehhöhe zusammen mit den CDC-Referenzen verwendet.
- Für Probanden im Alter von <24 Monaten, wird nicht die Stehhöhe, sondern die Körperlänge in Verbindung mit den WHO-Referenzen verwendet.
- Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter, bei denen die Stehhöhe nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Stehhöhe verwendet, indem $0,8$ cm von der Körperlänge subtrahiert werden.
- Bei Probanden Alter <24 Monate, bei denen die Körperlänge nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Körperlänge verwendet, indem $0,7$ cm zur Stehhöhe addiert werden.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte deskriptiv entsprechend dem Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV).

Der Morbiditätsparameter z-Score Körpergröße wurde bereits durch den G-BA insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, in einer Nutzenbewertung als patientenrelevant bestätigt [15].

Im Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen fünf Studien konsistent beschrieben wurde, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent war.

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment ist ein Indikator für das disproportionale Wachstum und ermöglicht die quantitative Abweichung, sowohl gegenüber der Norm als auch zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, darzustellen.

Die Bestimmung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment erfolgte im Rahmen der Messung der Sitzhöhe (=Oberkörpersegment) und Stehhöhe (Unterkörpersegment = Stehhöhe minus Sitzhöhe), die mit den gleichen Methoden wie der primäre Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erfasst und analysiert wurden.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte deskriptiv entsprechend dem Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV).

Die Erhebung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment wurde in allen fünf Studien konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden wurden adäquat und transparent dargestellt.

Gemäß G-BA sind die Parameter Stehhöhe und Sitzhöhe, insbesondere bei Kindern, patientenrelevante Morbiditätsparameter [16].

Körperproportionsverhältnis der Extremitäten

Das Verhältnis der Körperproportionen wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt, die für jede Studie gleich gehandhabt wurden.

Dabei wurde das Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkel­länge zu Knie- bis Fers­länge, Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge, und Arm­spanne zu Stehhöhe erhoben.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte deskriptiv entsprechend dem Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV).

Die Körperproportionen wirken sich auf die Fähigkeit aus, sich eigenständig im Alltag zurechtzufinden (z.B. Waschen, Ankleiden, Körperpflege, Toilettengang, Mobilität, etc.) und stellen somit patientenrelevante Morbiditätsparameter dar.

Die in den Vosoritid-Studien erhobenen Körperproportionen spiegeln frühere Studien zu zugelassenen Wachstumsprodukten wider (Kemp 2009; Bright 2009) und ermöglichen eine Beurteilung der medizinischen und patientenbezogenen Wirkung bei Kindern mit ACH [17, 18].

Wie der G-BA in früheren Nutzenbewertungen dargestellt hat, stellen anthropometrische Parameter insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen patientenrelevante Morbiditätsparameter dar [16].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist generell als patientenrelevanter Endpunkt etabliert und von IQWiG und G-BA als solcher anerkannt [7, 19].

Achondroplasie ist eine Krankheit, die lebenslange Beeinträchtigungen der Lebensqualität und der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) mit sich bringt. Das langfristige Ziel der Vosoritid-Behandlung ist es, die Lebensqualität und die funktionelle Lebensführung der Patienten zu verbessern. Aufgrund der Notwendigkeit täglicher Injektionen, sowohl bei Kindern im Vosoritid- als auch im Placebo-Arm, sind RCTs nur über eine begrenzte Dauer vertretbar. Für den Zeitraum der Zulassungsstudie von einem Jahr kann keine signifikante Veränderung der Lebensqualität erwartet werden.

Lebensqualität anhand des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales [20, 21]

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde das Generic Core Scales-Paket des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) verwendet. Es handelt sich um ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Heranwachsenden, mit den Domänen physische (8 Items), emotionale (5 Items), soziale (5 Items) und schulische (3-5 Items) Funktion. Der Fragebogen kann sowohl von Eltern (Proxy-Report) als auch von Kindern und Jugendlichen (Selbstberichts-Version) ausgefüllt werden. Die in den beiden Versionen enthaltenen Fragen sind sinngemäß identisch und unterscheiden sich nur durch ihre Formulierung in der ersten oder in der dritten Person. Die Antworten werden in eine Skala von 0-100 transformiert. Höhere Punktzahlen bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Nähere Angaben zur Operationalisierung finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.1.5.

Der PedsQL™ wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt und gilt als etabliertes Instrument. Der PedsQL™ ist sowohl in der gesunden Population als auch bei Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade anwendbar [20]. Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des generischen PedsQL™ wurde vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungen in diversen Anwendungsgebieten als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt. Ebenso wurde PedsQL™ 4.0 in diesen Nutzenbewertungen als ausreichend validiertes Instrument erachtet. Der PedsQL™ wurde in zahlreichen Validierungsstudien untersucht und dabei die psychometrischen Eigenschaften (Reliabilität, Validität, Responsiveness) in verschiedenen Populationen (gesunde und chronisch kranke Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene) umfassend dargelegt. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben [22].

Der PedsQL™ dient in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 der Bewertung möglicher Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL). In der Studie BMN 111-206 wurde diese Bewertung mithilfe anderer Maßnahmen durchgeführt. Da der PedsQL™ mit einer bestimmten Vorgehensweise verbunden ist werden die Berechnungen in beiden Studien gleich vorgenommen. Einerseits wird ein Mittelwert der Skalenwerte berechnet und zusätzlich dazu noch der Psychosoziale Gesundheitsscore, der zusammenfassende Score für die körperliche Gesundheit und der Gesamtscore. In beiden Studien wird die Veränderung bis Woche 52 mit Baseline verglichen.

Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) questionnaire

Bei dem Fragebogen Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) handelt es sich um ein krankheitsspezifisches, patientenbezogenes Instrument zur Erfassung des Wohlbefindens. Dieses wurde speziell für Kinder und Heranwachsende mit Kleinwuchs entwickelt, um ihre Lebensqualität wiedergeben zu können, ebenso wie beim PedsQL™. Je höher der Wert des QoLISSY® ist, desto besser ist die Lebensqualität. Es gibt sowohl eine Version mit der Selbstauskunft der Kinder als auch eine Version mit der Selbstauskunft der Eltern. Hierbei

werden Fragen zu sieben Bereichen gestellt, für die jeweils ein bis maximal fünf Punkte vergeben werden können. Bei den positiven Fragen steht fünf für das höchste Maß bzw. dafür, dass es immer zutrifft und bei den negativen Fragen steht die eins dafür, wenn das Gefragte nie zutrifft. Die Bereiche, die abgefragt werden, sind das physische (6 Items), das soziale (8 Items) und das emotionale (8 Items) Wohlbefinden, die Lebensbewältigung (10 Items), der Glaube (4 Items), die Zukunftsaussichten (5 Items) und der Einfluss auf die Eltern (10 Items).

Die einzelnen Rohwerte werden addiert, um die Gesamtpunktzahl des Bereichs zu erhalten. Die Gesamtpunktzahlen der Bereiche werden dann in Standardwerte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt: Mindestpunktzahl = 0 (schlechteste LQ), Höchstpunktzahl = 100 (beste LQ).

Die Körpergröße hat einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität eines Menschen. Der begrenzte Größenzuwachs bei ACH-Patienten führt deshalb häufig zu einer verminderten Lebensqualität. Der QoLISSY[®]-Fragebogen stellt eines der wenigen krankheitsspezifischen Instrumente dar, mit dem sich die Lebensqualität bewerten lässt. Die Skalen des QoLISSY[®] weisen eine zufriedenstellende Zuverlässigkeit und eine angemessene Validität auf. Außerdem können Veränderungen der selbstberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) identifiziert werden. Vergangene Betrachtungen zeigen auf, dass der QoLISSY[®] in Zukunft weiter in klinischen Studien genutzt werden sollte, da dadurch die Lebensqualität aus Sicht der Patienten und der Angehörigen und Pfleger beurteilt wird und somit die patientenzentrierte Versorgung verbessert werden kann [20, 23].

Ebenso wie der PedsQL[™] wird der QoLISSY[®] in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 verwendet und für die Bewertung möglicher Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) herangezogen. Die oben beschriebene Vorgehensweise ist der Standard, weshalb die Berechnungen in beiden Studien identisch verlaufen sind. Erneut wurde die Veränderung bis zur 52. Woche mit Baseline verglichen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL

In der Studie BMN 111-206 wurde für die Erfassung der Lebensqualität der Infant Toddler Quality of Life Questionnaire[™] (ITQOL) verwendet. Der beobachtete Zeitraum betrug, wie bei PedsQL[™] und QoLISSY[®] 52 Wochen, weshalb auch hier die Veränderung bis Woche 52 mit Baseline verglichen worden ist.

Der Infant Toddler Quality of Life Questionnaire[™] (ITQOL) wurde für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren entwickelt. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich für die Verwendung in randomisierten klinischen Studien nach Standardprotokollen, auf Grundlage einer gründlichen Durchsicht der Literatur zur Gesundheit von Säuglingen und einer Sichtung der von Kinderärzten verwendeten Entwicklungsrichtlinien entwickelt. In einer anschließenden internationalen Studie in den Niederlanden berichteten die Eltern positiv über die besondere Benutzerfreundlichkeit, Verständlichkeit und Akzeptanz des ITQOL [24].

Es gibt zwei Versionen des ITQOL - die Kurzform mit 47 Items (ITQOL-SF47) und die Vollversion mit 97 Items (ITQOL). Sie messen dieselben Konzepte - nur mit weniger Items. Für jedes Konzept werden die Antworten der Items bewertet, summiert und in eine Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (besten Gesundheitszustand) transformiert.

Die Antwortmöglichkeiten für die beiden ITQOL-Skalen sind fünfstufig, mit Ausnahme der Fragen zum Ausmaß der zeitlichen Beeinträchtigung der Eltern aufgrund der krankheitsbedingten Einschränkungen ihrer Kinder, die vierstufig sind.

Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM®)

Das Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) ist ein Bewertungsinstrument, das die funktionelle Leistungsfähigkeit in drei Bereichen, nämlich Selbstversorgung, Mobilität und Kognition, aus der Perspektive der Angehörigen und des Pflegepersonals beurteilt und somit die Aktivitäten des täglichen Lebens und die funktionelle Unabhängigkeit der Patienten bewertet. Die Leistung wird einer von sieben Stufen zugeordnet, welche von der vollständigen und modifizierten Unabhängigkeit ohne eine helfende Person (Stufen 7 und 6) bis zur modifizierten und vollständigen Abhängigkeit mit einer helfenden Person (Stufen 5 bis 1) gehen. Dabei werden vier Bereiche angeschaut: Selbstfürsorge, Mobilität, Kognition und die gesamte WeeFIM®-Punktzahl. Die WeeFIM®-Endpunktzahl beträgt minimal 18 und maximal 126 Punkte.

Das WeeFIM®-Instrument wurde bereits in früheren Untersuchungen bei Kindern mit ACH eingesetzt und man hat in diesen Bereichen Einschränkungen in der funktionalen Leistungsfähigkeit für das Alter über 7 Jahren festgestellt [25]. Da das WeeFIM® die Leistung des Kindes aus der Perspektive der Betreuungsperson betrachtet, gibt dieses Instrument wiederum einen Hinweis auf den "Pflegeaufwand" für Familien und Betreuer von Kindern mit ACH [26].

Der WeeFIM® wurde in den Studien BMN 111-301, BMN 111-302 und BMN 111-206 angewandt. Für den WeeFIM® gab es keine abgeleiteten Berechnungen. Wenn einzelne Items (Fragen) innerhalb einer Domäne fehlten, wurde das Item-Ergebnis gemäß der Anleitung in The WeeFIM® Clinical Guide v 6.4 2016 zugerechnet. Wenn alle Items für ein Domänenergebnis fehlten, wurde das Domänenergebnis als fehlend betrachtet und die Gesamtpunktzahl wurde nicht berechnet. In allen drei Studien wurde die Veränderung bis Woche 52 zu Baseline angeschaut.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen“ (96). Dementsprechend ist bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels.

Die Sicherheitsvariablen wurden in allen Studien anhand des Auftretens von UEs, SUEs und klinisch bedeutsamen Veränderungen der Vitalparameter, der körperlichen Untersuchung, der EKG- und Echokardiographie-Ergebnisse (ECHO), der Bildgebung, der Anti-BMN 111-Immunogenitätsbewertungen und der Labortestergebnisse (Urinanalyse, Chemie, Hämatologie) bewertet. Darüber hinaus wurden Hüftüberwachung, Biomarker und physische Messdaten, einschließlich des mit einem Goniometer gemessenen Bewegungsumfanges des Ellenbogengelenks, für sicherheitsrelevante Überprüfungen und Analysen herangezogen.

Das Auftreten von UE wurde ab dem Zeitpunkt, zu dem die Probanden das Studienmedikament erhielten, kontinuierlich erfasst. Nach der Zustimmung nach Inkenntnissetzung, jedoch vor Beginn der Studienbehandlung, wurden nur SUEs in Verbindung mit den vom Prüfplan vorgeschriebenen Eingriffen gemeldet; nach der Zustimmung nach Inkenntnissetzung und nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments begann die Meldung aller nicht schwerwiegenden UEs und SUEs und dauerte bis vier Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments oder dem vorzeitigen Abbruch, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UE nach Schweregrad (gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4 des National Cancer Institute [NCI]), Zusammenhang mit dem Studienmedikament und Ernsthaftigkeit. Die Bestimmung, Bewertung und Meldung von UE erfolgte gemäß einem detaillierten Protokoll (Abschnitt 10, Anhang 16.1.1) und in Übereinstimmung mit dem Ereignisplan [8].

Darüber hinaus war ein Kontakt zwischen einem Studienmitarbeiter und der Pflegeperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) nach dem Besuch in Woche 6 erforderlich. Bei diesen Kontakten erkundigte sich das Studienpersonal bei der Betreuungsperson nach der Verabreichung der Dosis und holte durch gezielte Fragen Informationen über UEs und SUEs ein. Informationen über alle UE und SUEs sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF für UEs festgehalten werden.

Als UE von (besonderem) Interesse für Vosoritid wurden Reaktionen an der Einstichstelle, Blutdruck-Senkung, Änderung der Herzfrequenz, Hypersensitivität SMQ (Standardised MedDRA Queries), Algorithmische Anaphylaxie SMQ, Frakturen, Epiphysenlösung des Femurkopfs und Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen definiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die folgenden Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen waren geplant, um die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse zu bewerten.

Sensitivitätsanalyse: Washout-Modell, bei dem fehlende Daten für einen Endpunkt für beide Behandlungsgruppen mit Daten aus dem Placebo-Arm imputiert werden sollten.

Dieser Ansatz behandelte den gleichen Schätzer wie die primäre Analyse, verwendete aber multiple Imputation unter der MNAR (Missing Not at Random) -Annahme, um die 2 fehlenden Größenmessungen zu imputieren. Bei der Anwendung dieses Modells wurde jeglicher Vosoritid-Behandlungseffekt bei den Probanden in der Vosoritid-Gruppe, die nicht in der Behandlung waren, herausgewaschen. Konkret wurden für die Washout-Imputation die fehlenden Daten in einem Endpunkt für beide Behandlungsgruppen mit beobachteten Endpunktdaten aus dem Placebo-Arm imputiert.

Ergänzende Analyse 1: ANCOVA-Modell zu den Respondern

Dieser Ansatz behandelte den gleichen Schätzer wie die primäre Analyse, mit der Ausnahme, dass das interkurrente Ereignis als Studienabbruch der Probanden definiert wurde. In dieser Analyse war der Schätzer die Differenz zwischen den beiden randomisierten Gruppen in der mittleren Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) in Woche 52 gegenüber Baseline, beobachtet von Probanden, die keine fehlende AGV-Beobachtung in Woche 52 Wochen hatten. Nur Probanden mit beobachteter AGV-Änderung gegenüber Baseline in Woche 52 wurden eingeschlossen. Fehlende Messungen der Stehhöhe in Woche 52 wurden nicht imputiert.

Ergänzende Analyse 2: ANCOVA-Modell, das Bewertungen ausschließt, die entweder nach der Gliedmaßenverlängerung oder nach der Gabe von Wachstumshormon/Gonadotropin-Releasing-Hormon auftreten.

Dieser Ansatz befasste sich mit demselben Schätzwert wie die primäre Analyse, außer dass das interkurrente Ereignis, definiert als Notfallbehandlung für ACH anders behandelt wurde. Für den Fall, dass ein Proband von Beginn der Studie an eine Notfallmedikation erhalten hatte, wurde er von dieser ergänzenden Analyse ausgeschlossen. Die Analyse wurde mit imputierten Daten wie bei der primären Analyse durchgeführt; allerdings wurden alle Bewertungen, die entweder nach einer Gliedmaßenverlängerung oder nach Wachstumshormon/GnRH gemessen wurden, von dieser Analyse ausgeschlossen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.34.3.2.3.1.9).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die RCT-Studie BMN 111-301 wurden folgende *a priori* definierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

Endpunkte:

- primärer Wirksamkeits-Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)
- z-Score Körpergröße
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Trennpunkte:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 , ≥ 8 bis < 11 , ≥ 11 bis < 15 , ≥ 15 bis < 18 Jahre)
- Alter bei Studienbeginn 2-5 Jahre (zusätzliche Altersgruppe für die europäische Indikation)
- Tanner Stadium (Klassifikation des Status der Pubertät) bei Studienbeginn (I, $>I$)
- Stratum (Männlich Tanner Stadium I, Weiblich Tanner Stadium I, Männlich Tanner Stadium $>I$, Weiblich Tanner Stadium $>I$)
- z-Score für Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4)
- Wachstumsgeschwindigkeit (annual growth velocity, AGV) bei Studienbeginn ($\leq 3,5$, $> 3,5$ bis $\leq 4,5$, $> 4,5$ cm/Jahr)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenanalysen post-hoc ergänzt:

- Ethnische Gruppe (weiß, nicht weiß)
- Region (Nordamerika, Europa, Japan, Rest der Welt)

Hiermit wurden auch die vom G-BA geforderten Faktoren einer Effektmodifikation durch Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt.

Die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen erfolgt mit Hilfe von Forest Plots. Da die Forest Plots keine Subgruppeneffekte andeuteten, wurden auf Interaktionstests verzichtet.

Für die Studie BMN 111-205 wurden folgende *a priori* definierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

Endpunkte:

- primärer Wirksamkeits-Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)
- z-Score Körpergröße
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Trennpunkte:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 , ≥ 8 bis < 11 , ≥ 11 bis < 15 , ≥ 15 bis < 18 Jahre)
- z-Score für Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4)
- Wachstumsgeschwindigkeit (annual growth velocity, AGV) bei Studienbeginn ($\leq 3,5$, $> 3,5$ bis $\leq 4,5$, $> 4,5$ cm/Jahr)

Subgruppen auf der Grundlage des Tanner-Stadiums bei Studienbeginn werden nicht analysiert, da sich mit einer Ausnahme alle Probanden bei Studienbeginn im Tanner-Stadium 1 befanden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|---|-----------------------------------|--------------------------|---|--|--|
| BMN 111-301 | ja | ja | abgeschlossen | 11/2016 – 10/2019 60 Wochen | Vosoritid 15 µg/kg Placebo 15 µg/kg |
| BMN 111-206 | ja | ja | laufend | 06/2018 – laufend 60-72 Wochen (geplant) Datenschnitt Interim CSR: 12. September 2019 Es liegen zusätzlich Ergebnisse von nicht-randomisierten Sentinel Patienten vom März 2021 vor, die im Zulassungsverfahren (D180) verwendet wurden | Vosoritid 15 µg/kg Placebo 15 µg/kg |
| BMN 111-209 | nein | ja | laufend | Noch kein Datenschnitt vorhanden | Vosoritid 30 µg/kg +SOC SOC |
| SOC, Standard der Versorgung [Standard of Care] | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 05. August 2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|--|
| BMN 111-209 | Die Studie BMN 111-209 ist noch in der Rekrutierungsphase. |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

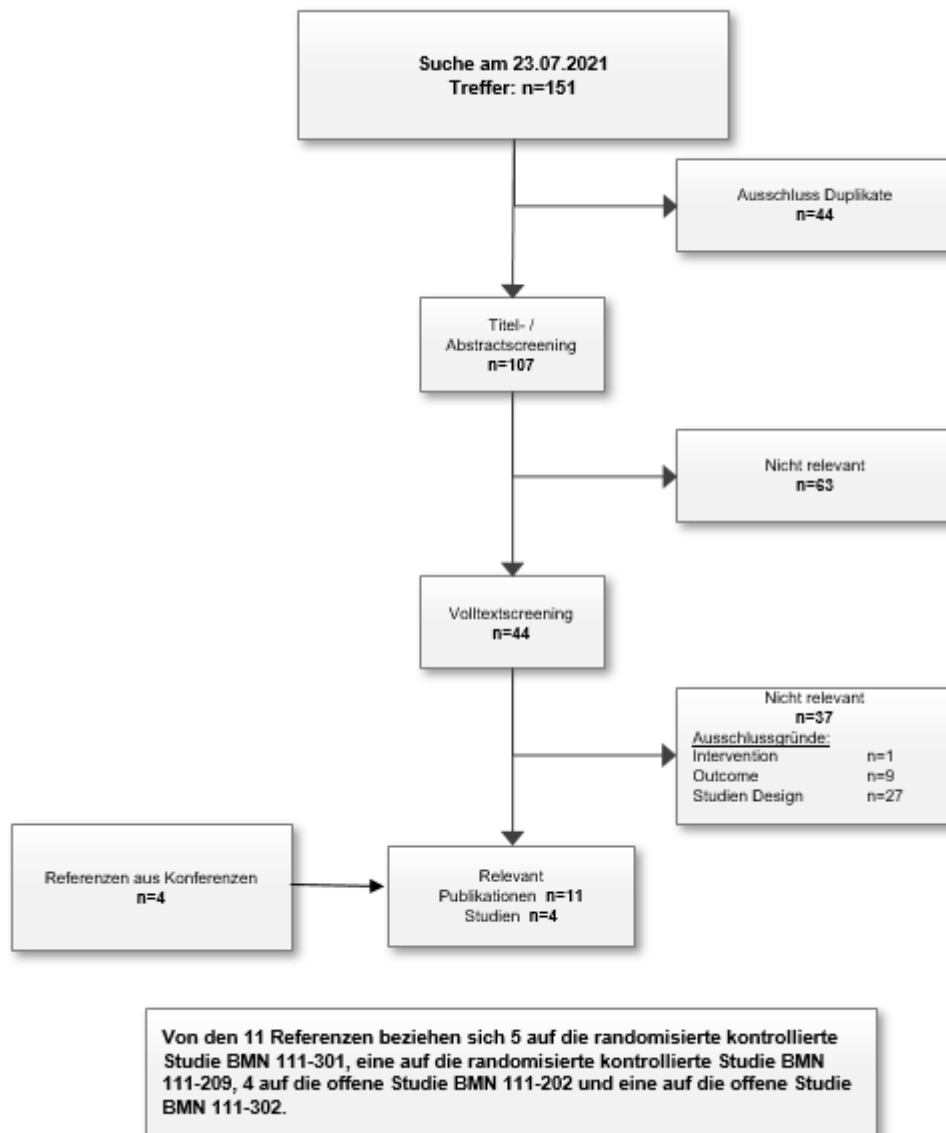


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Suche auf der OVID-Plattform in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) nach Publikationen zu Studien des zu bewertenden Arzneimittels wurde am 23. Juli 2021 durchgeführt.

Insgesamt wurden 151 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 44 Dubletten verblieben 107 Treffer zur weiteren Selektion anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im ersten Schritt wurden die Titel und sofern vorhanden Abstracts auf Relevanz überprüft und 63 wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Die 44 verbliebenen Treffer wurden im Volltext gesichtet.

Nach dem Volltextscreening entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden sieben Publikationen und 4 Konferenzabstracts eingeschlossen: Irving 2015 [27], Irving 2018 [28], Savarirayan 2019 [29], Savarirayan 2020 [30], Savarirayan 2020 [31], Savarirayan 2021 [32], Polgreen 2020 [33], Hoover-Fong 2021 [34], Savarirayan 2020 [35], Savarirayan 2021 [36], BioMarin Investors 2021 [37]. Darunter sind 6 dem Kapitel randomisierte Studien zuzuordnen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-------------|---|---|---|--|
| BMN 111-301 | NCT 03197766 [38, 39] EudraCT: 2015-003836-11 [40-42] JPRN-JapicCTI-184167 [43] | ja | ja | abgeschlossen |
| BMN 111-206 | NCT 03583697 [44, 45] EudraCT: 2016-003826-18 [46, 47][46, 47][46, 47][46, 47][46, 47]EudraCT: 2016-003826-18 [46, 47] | ja | nein | laufend |
| BMN 111-209 | NCT 04554940 [48, 49] EudraCT: 2020-001055-40 [50, 51][50, 51][50, 51][50, 51][50, 51]EudraCT: 2020-001055-40 [50, 51] | ja | ja | laufend |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP, AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data am 23. Juli 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------------|--|--|--|
| Es wurde keine relevante Studie/Quelle identifiziert Stand 4.08.2021 | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 4.08.2021 durchgeführt. Durch die Sichtung der Internet-Seite des G-BA wurde kein Nutzendossier zu Vosoritid identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| BMN 111-301 | ja | ja | nein | ja [52] | ja [38-43] | ja [30, 31, 33, 35, 36] |
| BMN 111-206 ^f | ja | ja | nein | ja [53] | ja [44-47] | nein |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>f: Obwohl BMN 111-206 eine laufende Studie ist, wird sie hier aufgeführt, da Resultate von Sentinelpatienten vorlagen und bei der regulatorischen Behörde eingereicht wurden, und die Studie somit zulassungsrelevant ist.</p> | | | | | | |

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------|----------------------------|--|---|---|---|---|
| BMN 111-301 | RCT, doppelblind, parallel | Kinder mit dokumentierter, genetisch bestätigter ACH im Alter von 5 bis <18 Jahren | Vosoritid (n= 60) Placebo (n= 61) | Run in: vor Eintritt 6 Monate Beobachtung in Studie BMN 111-901 für Baseline Erhebung Studiendauer insgesamt 60 Wochen: Screening: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung (Sicherheit): 4 Wochen | 24 Zentren in 7 Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) 11/2016 – 10/2019 | Primärer Endpunkt: AGV Sekundäre Endpunkte: z-Score Körpergröße Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Weitere sekundäre Endpunkte: Körperproportionsverhältnis der Extremitäten Lebensqualität (PedsQL™, QoLISSY®) Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM®) Unerwünschte Ereignisse |
| BMN 111-206 | RCT, doppelblind, parallel | Kinder mit ACH im Alter von 0 bis <60 Monaten | Vosoritid-Arm Placebo-Arm 1:1, N=70 geplant Kohorte 1: ≥24 bis <60 Monate (n=27 geplant) Kohorte 2: ≥6 bis <24 Monate (n=17 geplant) Kohorte 3: 0 bis <6 Monate (n=17 geplant) | Kohorten 1 und 2 (60 Wochen): Screening: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung (Sicherheit): 4 Wochen Kohorte 3 (72 Wochen): Screening: 4 Wochen Beobachtung: 12 Wochen Behandlung: 52 Wochen | 16 Zentren in 4 Ländern (Australien, Japan, USA, Vereinigtes Königreich) 06/2018 – laufend | Primäre Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse z-Score Körpergröße/-länge Sekundäre Endpunkte: AGV Lebensqualität (ITQOL) Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM®) Körperproportionsverhältnis der Extremitäten Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | |
|--|---|
| Vosoritid (open-label) für jeweils 3 Sentinel-Patienten pro Kohorte zur Sicherheits- und PK-Erhebung | Nachbeobachtung (Sicherheit): 4 Wochen Datenschnitt: 12. September 2019 Es liegen zusätzlich Ergebnisse von nicht-randomisierten Sentinel Patienten vom März 2021 vor, die im Zulassungsverfahren (D180) verwendet wurden |
|--|---|

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Vosoritid | Placebo | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|-------------|---|---|--|
| BMN 111-301 | 15 µg/kg Vosoritid Einmal tägliche subkutane Injektion, mit einer Rotation der Injektionsstelle alle 7 Tage | 15 µg/kg Placebo Einmal tägliche subkutane Injektion, mit einer Rotation der Injektionsstelle alle 7 Tage | Keine Vorbehandlung. Verabreichung möglichst zur selben Tageszeit. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 240 bis 300 ml Flüssigkeit trinken (z. B. Wasser, Milch, Saft). |
| BMN 111-206 | 15 µg/kg Vosoritid (Kohorte 1) 30 µg/kg Vosoritid (Kohorte 2), angepasst auf 15 µg/kg/Tag, sobald die Probanden 2 Jahre alt sind Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation der Injektionsstelle | Entsprechende Dosis Placebo Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation der Injektionsstelle | Keine Vorbehandlung. Verabreichung möglichst zur selben Tageszeit. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden gut hydriert und ernährt sein. |

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT

| Merkmals | Placebo (N=61) | Vosoritid 15 µg/kg (N=60) | Gesamt (N=121) |
|--|-------------------|---------------------------------|-------------------|
| Alter an Tag 1 (Jahre) | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 9,06 (2,47) | 8,35 (2,43) | 8,71 (2,47) |
| Median | 9,31 | 7,78 | 8,99 |
| Min; Max | 5,1; 14,9 | 5,1; 13,1 | 5,1; 14,9 |
| Alter an Tag 1, n (%)^a | | | |
| ≥5 bis <8 Jahre | 24 (39,3) | 31 (51,7) | 55 (45,5) |
| ≥8 bis <11 Jahre | 24 (39,3) | 17 (28,3) | 41 (33,9) |
| ≥11 bis <15 Jahre | 13 (21,3) | 12 (20,0) | 25 (20,7) |
| Geschlecht, n (%)^a | | | |
| Männlich | 33 (54,1) | 31 (51,7) | 64 (52,9) |
| Weiblich | 28 (45,9) | 29 (48,3) | 57 (47,1) |

| | | | |
|--|-----------|-----------|------------|
| Ethnie, n (%)^a | | | |
| Weiß | 41 (67,2) | 45 (75,0) | 86 (71,1) |
| Asiatisch | 13 (21,3) | 10 (16,7) | 23 (19,0) |
| Andere | 9 (14,8) | 7 (11,7) | 16 (13,2) |
| Japanisch | 4 (6,6) | 3 (5,0) | 7 (5,8) |
| Mehrfach | 5 (8,2) | 2 (3,3) | 7 (5,8) |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 2 (3,3) | 3 (5,0) | 5 (4,1) |
| Ethnizität, n (%)^a | | | |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 55 (90,2) | 59 (98,3) | 114 (94,2) |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 6 (9,8) | 1 (1,7) | 7 (5,8) |
| Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | | |
| ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet | | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.2.1.1, Tabelle 14.1.6 | | | |

Tabelle: 4-13 Baseline Charakteristika der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT

| Merkmal | Placebo (N=61) | Vosoritid 15 µg/kg (N=60) | Gesamt (N=121) |
|--|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Tanner Stadium^a, n (%)^b | | | |
| I | 48 (78,7) | 48 (80,0) | 96 (79,3) |
| > I | 13 (21,3) | 12 (20,0) | 25 (20,7) |
| Gewicht (kg) | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 24,62 (9,07) | 22,88 (7,96) | 23,76 (8,55) |
| Median | 23,00 | 21,33 | 21,50 |
| Min; Max | 11,6; 68,9 | 13,6; 53,0 | 11,6; 68,9 |
| Gewichts z-Score | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | -1,62 (1,44) | -1,49 (1,19) | -1,56 (1,32) |
| Median | -1,52 | -1,27 | -1,45 |
| Min; Max | -5,1; 2,6 | -4,8; 1,6 | -5,1; 2,6 |
| BMI (kg/m²) | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 22,64 (5,43) | 22,22 (3,44) | 22,43 (4,54) |
| Median | 21,88 | 21,56 | 21,78 |
| Min; Max | 16,3; 57,8 | 17,7; 34,6 | 16,3; 57,8 |
| BMI z-Score | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 1,71 (0,61) | 1,86 (0,62) | 1,78 (0,61) |
| Median | 1,73 | 1,90 | 1,85 |
| Min; Max | 0,0; 3,1 | 0,2; 3,2 | 0,0; 3,2 |

| |
|---|
| BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] |
| ^a Das Tanner-Stadium (I, >I) wird anhand des Tanner-Stadiums der Genitalien und der Brust für Männer bzw. Frauen bestimmt. |
| ^b Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. |
| z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.2.2.1.1, Tabelle 14.1.7.1 |

Tabelle 4-14: Baseline Wachstumsmessungen der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT

| Wachstumsmessung (Einheit) | Placebo (N = 61) | Vosoritid 15 µg/kg (N = 60) | Gesamt (N = 121) |
|---|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 4,06 (1,20) | 4,26 (1,53) | 4,16 (1,37) |
| Median | 4,13 | 4,14 | 4,14 |
| Min; Max | 1,5; 6,7 | -0,1; 6,9 | -0,1; 6,9 |
| z-Score Körpergröße | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | -5,14 (1,07) | -5,13 (1,11) | -5,13 (1,09) |
| Median | -5,15 | -5,27 | -5,19 |
| Min; Max | -7,9; -2,7 | -7,7; -1,1 | -7,9; -1,1 |
| Stehhöhe (cm) | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 102,94 (10,98) | 100,20 (11,90) | 101,58 (11,48) |
| Median | 104,63 | 98,58 | 101,47 |
| Min; Max | 79,9; 129,3 | 80,1; 136,8 | 79,9; 136,8 |
| Sitzhöhe (cm) | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 68,46 (6,29) | 66,24 (6,17) | 67,36 (6,30) |
| Median | 69,43 | 65,83 | 67,87 |
| Min; Max | 54,7; 80,9 | 55,5; 80,5 | 54,7; 80,9 |
| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment | | | |
| n | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 2,01 (0,21) | 1,98 (0,20) | 2,00 (0,20) |
| Median | 1,99 | 2,01 | 2,00 |
| Min; Max | 1,5; 2,6 | 1,3; 2,3 | 1,3; 2,6 |
| AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | | |
| Baseline AGV wurde definiert als [(Höhe bei Post-Baseline Besuch – Höhe an Baseline)/(Datum des Post-Baseline Besuchs – Datum Baseline Untersuchung)] x 365,25. | | | |
| z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. | | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.2.2.2.1, Tabelle 14.1.7.2 | | | |

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie BMN 111-206 – RCT

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) | Geschlecht w/m (%) | <i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i> |
|----------------------|--|----------------------|---------------------------|---|
| BMN 111-206 | Siehe Kapitel 4.4.2 für eine Zusammenfassung der Resultate der unverblindeten Sentinel Patienten | | | |

Daten für die demographischen und Baseline Charakteristika liegen zum Stichtag 12. September 2019 erst für 8 Sentinel- und 36 der 70 geplanten randomisierten Patienten vor. Eine vollständige Charakterisierung der Studienpopulation der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (d.h. für RCT) nicht erfolgen. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die bis zum Datenschnitt vorhandenen Daten in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie BMN 111-301

Die Studie BMN 111-301 (NCT03197766) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid bei Kindern mit ACH im Alter von 5 bis <18 Jahren. Die Studienteilnehmer wurden mittels zentraler 1:1 Randomisierung einem der zwei Studienarme zugeteilt und erhielten entweder 15 µg/kg Vosoritid oder Placebo. Sie hatten eine durch körperliche Merkmale, radiologische Befunde und durch einen Gentest bestätigte ACH und zuvor mindestens 6 Monate an einer Beobachtungsstudie (Studie BMN 111-901; NCT01603095) teilgenommen.

Diese Teilnahme an Studie BMN 111-901 war erforderlich, um für die Studie BMN 111-301 die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für Baseline zu bestimmen, basierend auf einheitlichen Wachstumsmessungen. Die Beobachtungsstudie BMN 111-901 war eine multizentrische, multinationale Studie zur Durchführung spezifischer Wachstumsmessungen bei 342 (Australien: n=49; Frankreich: n=8; Deutschland: n=10; Japan: n=15; Spanien: n=44; Türkei: n=6; Vereinigtes Königreich: n=36; USA: n=174) pädiatrischen Probanden mit ACH im Alter von 0 Monaten bis ≤ 17 Jahren, die für eine spätere Aufnahme in zukünftige von BioMarin durchgeführten Studien in Betracht gezogen wurden. Die Wachstumsmessungen fanden in den Monaten 0, 3 und 6 und dann in 3-monatigen Abständen statt und umfassten die Stehhöhe und Sitzhöhe, aus denen die Wachstumsgeschwindigkeit, die z-Scores für Körpergröße und das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment berechnet wurden. Es wurde kein Studienmedikament verabreicht.

In Studie BMN 111-301 wurden insgesamt 121 Probanden aufgenommen, davon 61 in die Placebo-Gruppe und 60 in die Vosoritid-Gruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 4 Strata: Geschlecht (jeweils ca. 50% bis max. 55%, um ein Geschlechtergleichgewicht zu erreichen) und Tanner-Stadium der pubertären Entwicklung (Stadium I und >I, wobei Stadium >I nicht mehr als 20% sein sollte). Zwei Teilnehmer wurden entsprechend der Stratifizierung im ursprünglichen Protokoll (vor Protokolländerung 2) nach Alter und Geschlecht randomisiert. Ein separates japanisches Randomisierungsschema sah keine Obergrenze von 20% vor. Zwei japanische Probanden wurden mit Tanner-Stadium II rekrutiert, so dass die 20%-Obergrenze um 1% überschritten wurde.

Das Screening-Verfahren wurde zwischen Tag -30 und -1 durchgeführt. Die Probanden wurden am Tag 1 für die Behandlung randomisiert. Nach der ersten Dosis an Tag 1 fanden geplante Studienvisiten an den Tagen 2, 3, 10 und in den Wochen 6, 13, 26, 39 und 52 in der Klinik statt. Eine Sicherheits-Nachuntersuchung fand in Woche 56 (für Protokolländerung 4) oder Woche 54 (für Protokoll Änderung 3) statt, die jedoch entfiel, wenn die Probanden innerhalb der 4 oder 2 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments an der Erweiterungsstudie BMN 111-302 teilnahmen. Während des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden Wirksamkeit (anthropometrische Messungen), Knochenmorphologie/pathologie und Knochenstoffwechsel, HRQoL (PedsQLTM, QoLISSY[®]), funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM[®]), Pharmakokinetik, Sicherheit und Immunogenität erfasst.

Für die Dauer der 52-wöchigen Behandlungszeit erhielten die Probanden entweder eine tägliche subkutane Injektion Vosoritid 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oder Placebo. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte zunächst durch das Studienpersonal in der Klinik. Nachdem Vosoritid oder Placebo gut vertragen wurde und bestimmte Kriterien wie Schulung zu Lagerung, Verabreichung, Dokumentation und Erlaubnis des Studienarztes erfüllt waren, konnte die Studienmedikation durch die Betreuungsperson zu Hause oder im Bedarfsfall durch eine häusliche Krankenpflege verabreicht werden.

Das mittlere Alter (SD) der Studienteilnehmer lag bei 8,71 (2,47) Jahren und war in der Vosoritid-Gruppe etwas niedriger (8,35 [2,43] Jahre) als in der Placebo-Gruppe (9,06 [2,47] Jahre). In beiden Behandlungsgruppen waren die jüngsten Probanden 5,1 Jahre alt, die ältesten

13,1 Jahre in der Vosoritid- und 14,9 Jahre der Placebo-Gruppe. Die Vosoritid-Gruppe hatte mehr Probanden im Alter von ≥ 5 bis < 8 Jahren (31 [51,7%] Probanden) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (24 [39,3%] Probanden) und weniger Probanden im Alter von ≥ 8 bis < 11 Jahren (17 [28,3%] versus 24 [39,3%] Probanden in der Placebo Gruppe). 52,9% aller Studienteilnehmer waren männlich; ihr Anteil war etwas geringer in der Vosoritid-Gruppe (51,7%) als in der Placebo-Gruppe (54,1%) (Tabelle 4-12).

Die meisten Studienteilnehmer (79,3%) waren vorpubertär (Tanner-Stadium I) und 20,7% waren im Tanner-Stadium $> I$. Hinsichtlich der Ausgangsmerkmale des Körpergewichts und des Wachstums waren die Behandlungsgruppen im Allgemeinen ausgeglichen. Der gesamte mittlere Gewichts-z-Score bei Baseline lag $-1,56$ SDs unter dem Durchschnitt und der gesamte mittlere BMI-z-Score lag $1,78$ SDs über dem Durchschnitt. Die mittlere (SD) Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen an Baseline war ebenfalls ähnlich; $4,06$ ($1,20$) cm/Jahr in der Placebo-Gruppe und $4,26$ ($1,53$) cm/Jahr in der Vosoritid-Gruppe, mit einer breiten Verteilung (Bereich $1,5$ bis $6,7$ cm/Jahr in der Placebo-Gruppe und Bereich $-0,1$ bis $6,9$ cm/Jahr in der Vosoritid-Gruppe).

Die mittlere (SD) Steh- und Sitzhöhe sowie das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten an Baseline war in der Vosoritid-Gruppe leicht niedriger ($100,20$ [$11,91$] cm, $66,24$ [$6,17$] cm und $1,98$ [$0,20$] cm, bzw.), verglichen mit Placebo ($102,94$ [$10,98$] cm, $68,46$ [$6,29$] cm und $2,01$ [$0,21$] cm, was auf die etwas jüngere Population (mehr Probanden im Alter von ≥ 5 bis < 8 Jahren) in der Vosoritid-Gruppe zurückgeführt werden kann.

Nach 52 Wochen Behandlung beendeten alle 61 Probanden in der Placebogruppe und 58 von 60 Probanden in der Vosoritid-Gruppe die Studie BMN 111-301. Gründe für den Therapieabbruch und folgenden Studienabbruch in der Vosoritid-Gruppe waren ein unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten (1,7%) (Angst vor der Injektion) sowie der Wunsch eines anderen Patienten (1,7%) aufgrund Schmerzen während der Injektion.

Insgesamt nahmen 24 klinische Zentren an der Studie teil, mit einer Obergrenze von 11 Probanden an jedem Standort. Zwei Zentren aus Deutschland waren mit insgesamt 10 Patienten beteiligt.

Von den eingeschlossenen Probanden waren 71,1% weiß, 19% waren asiatischer Herkunft, 5,8% waren von mehrfacher Ethnie und 4,1% waren schwarzer oder afroamerikanischer Herkunft.

Die Studienteilnehmer hatten anschließend die Möglichkeit, die Behandlung in der offenen Erweiterungsstudie BMN 111-302 fortzusetzen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da ACH weltweit weitestgehend durch dieselbe Mutation im *FGFR3* verursacht wird und sehr geringe inter-individuelle Unterschiede zeigt, ist davon auszugehen, dass sich die beschriebenen Resultate der internationalen Studien auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen lassen. Um dies zu bestätigen, wurden sämtliche Ergebnisse zu den z-Scores der

Körpergröße, welche gemäß Definition von einer Referenzpopulation abhängen, neu berechnet basierend auf a) einer deutschen Referenzpopulation und b) einer europäischen Kohorte mit ACH. Die Ergebnisse dieser Analysen bestätigen eine exzellente Übertragbarkeit der in den Studien erhobenen Daten auf die deutsche bzw. europäische Referenzpopulation.

Die Resultate basierend auf den deutschen/europäischen Referenzpopulationen und Achondroplasiekohorten werden in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Studie BMN 111-206

Die Studie BMN 111-206 (NCT03583697) ist eine laufende 52-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid auf das Wachstum bei Säuglingen und jüngeren Kindern mit genetisch bestätigter ACH von Geburt bis zum Alter von 60 Monaten (5 Jahre). Die geplante Zahl an einzuschließenden Probanden beträgt 70 an 16 klinischen Zentren weltweit.

Die Studienteilnehmer werden in drei Alterskohorten eingeteilt, basierend auf dem Alter während des Screenings. Innerhalb der Kohorten 1 und 2 werden die Probanden nach Alter stratifiziert:

Kohorte 1: Kinder im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten ($n \geq 30$ insgesamt: mindestens drei Sentinel-Probanden [tatsächlich eingeschlossen: $n=4$; siehe Kapitel 4.4.2] die Vosoritid erhalten, und mindestens 27 weitere Probanden, die 1:1 zur Behandlung oder Placebo-Kontrolle randomisiert werden), stratifiziert nach Alter (≥ 24 bis < 36 Monate und ≥ 36 Monate bis < 60 Monate).

Kohorte 2: Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 24 Monaten ($n \geq 20$ insgesamt: mindestens drei Sentinel-Probanden [tatsächlich eingeschlossen: $n=4$; siehe Kapitel 4.4.2], die Vosoritid erhalten, und mindestens 17 weitere Probanden, die 1:1 zur Behandlung oder Placebo Kontrolle randomisiert werden), stratifiziert nach Alter (≥ 6 Monate bis < 15 Monate und ≥ 15 Monate bis < 24 Monate)

Kohorte 3: Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten ($n \geq 20$ insgesamt: mindestens drei Sentinel-Probanden, die Vosoritid erhalten, und mindestens 17 weitere Probanden, die 1:1 zur Behandlung oder Placebo-Kontrolle randomisiert werden). Die Behandlung beginnt im Alter von ≥ 3 Monaten bis < 6 Monaten nach 3 Monaten Beobachtung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für diesen Zwischenbericht hat die Rekrutierung in Kohorte 3 noch nicht begonnen.

In Japan werden die Probanden innerhalb jeder Kohorte nach einem separaten Randomisierungsschema randomisiert.

Vor Eintritt in diese Studie BMN 111-206 werden die Kinder in der Studie BMN 111-901 beobachtet. Die Teilnahme an Studie BMN 111-901 ist erforderlich, um für die Studie BMN 111-301 mindestens 6 Monate Wachstumsdaten für die Kohorten 1 und 2; und mindestens 3 Monate Wachstumsdaten für die Kohorte 3 als Baseline-Daten für die Studie BMN 111-206 zu

gewinnen. Studie BMN 111-901 ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, multinationale Studie zur Erhebung von Baseline-Wachstumsdaten bei pädiatrischen Probanden mit ACH, die für eine spätere Aufnahme in zukünftige von BioMarin durchgeführte Studien in Betracht gezogen werden.

Um genaue Baseline-Messungen für Studie BMN 111-206 zu erhalten, können geeignete Probanden für Kohorte 3 (0 Monate bis <3 Monate alt) direkt in Studie BMN 111-206 aufgenommen werden und eine dreimonatige Beobachtungsphase vor Beginn der Behandlung mit Vosoritid durchlaufen, oder sich in die Studie BMN 111-901 für eine mindestens 3-monatige Wachstumsbeobachtung vor der Behandlung unmittelbar vor dem Übergang in Studie BMN 111-206 registrieren.

Das 52-wöchige Studiendesign von BMN 111-206 ermöglicht die Bewertung von Vosoritid bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit, PD-Biomarker und Pharmakokinetik sowie den Behandlungseffekt bei Säuglingen und Kindern im Alter von 0 bis <60 Monate alt. Explorative Zielkriterien in Bezug auf medizinische Komplikationen von ACH werden ebenfalls ausgewertet.

Sentinel-Probanden der Kohorte 1 (Kinder von 2 bis 5 Jahren), welche für die aktuelle Indikation relevant ist, erhielten Vosoritid als tägliche Einzeldosis von 15 µg/kg. Die Analyse der Pharmakokinetik-Daten dieser Sentinel-Probanden zeigte, dass ihre Exposition mit dem Expositionsbereich vergleichbar war, der in Studie BMN 111-202 (Studie beschrieben in Kapitel 4.3.2.3) bei der Dosis von 15 µg/kg/Tag als sicher und wirksam charakterisiert wurde. Zusätzliche Probanden werden anschließend randomisiert, um Vosoritid in einer täglichen Dosis von 15 µg/kg oder Placebo für die Dauer der Studie zu erhalten. Das Dosierungsschema ist eine einzelne tägliche SC Injektion.

Das Screening-Verfahren wurde zwischen Tag -30 und -1 durchgeführt. Die Probanden wurden am Tag 1 für die Behandlung randomisiert. Nach der ersten Dosis an Tag 1 finden geplante Studienvisiten an den Tagen 2, 3, 8 (± 1 Tag) und in den Wochen 3, 6, 13, 20, 26, 39 und 52 (jeweils ± 7 -Tage) statt. Eine Sicherheits-Nachuntersuchung findet in Woche 56 statt.

Daten für die demographischen und Baseline Charakteristika liegen zum Stichtag 12. September 2019 des vorliegenden Interim-Studienberichts erst für 8 Sentinel- und 36 der 70 geplanten randomisierten Patienten vor. Eine vollständige Charakterisierung der Studienpopulation der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (d.h. für RCT) nicht erfolgen. Wirksamkeitsdaten liegen zum Datenstichtag von allen acht Sentinel-Probanden der Kohorten 1 und 2 vor; vier Sentinel-Probanden in Kohorte 1 hatten Daten für Woche 52 und zwei Sentinel-Probanden aus Kohorte 2 hatten Daten für Woche 26. Es sind keine Wirksamkeitsdaten von randomisierten Probanden ausgewertet. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die bis zum Datenschnitt vorhandenen Daten und Resultate in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| BMN 111-301 | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | niedrig |
| BMN 111-206 | Ja | Ja | Ja | Ja | NA | NA | NA |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei BMN 111-301 handelt es sich um eine Studie mit zentraler Erzeugung der Randomisierungssequenz unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/IWRS) sowie verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl die Probanden und deren Eltern als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Vosoritid und Placebo waren auf die gleiche Weise verpackt und beschriftet. Vosoritid-Placebo war im Aussehen mit Vosoritid vergleichbar, wurde auf dieselbe Weise rekonstituiert und enthielt alle Bestandteile des Arzneimittels (mit Ausnahme von Vosoritid). Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossene Studie BMN 111-301 deshalb als niedrig eingeschätzt.

In der laufenden Studie BMN 111-206 erfolgt eine adäquate Randomisierung mittels zentraler Erzeugung der Randomisierungssequenz unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/IWRS). Der pharmazeutische Unternehmer und das Studienpersonal vor Ort sind gegenüber dem Code für die Behandlungszuweisungen verblindet, womit eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Ebenfalls sind die Probanden und deren Eltern als auch Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vosoritid und Placebo werden auf die gleiche Weise verpackt und beschriftet. Vosoritid-Placebo ist im Aussehen mit

Vosoritid vergleichbar, wird auf dieselbe Weise rekonstituiert und enthält alle Bestandteile des Arzneimittels (mit Ausnahme von Vosoritid). Weitere Angaben, d.h. bezüglich ergebnisgesteuerter Berichterstattung (ja/nein) oder sonstiger das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekte können zum jetzigen Zeitpunkt zu dieser laufenden Studie nicht abschließend gemacht werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT

| Studie | Mortalität | Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Jährliche Wachstums- geschwindigkeit | z-Score Körpergröße | Verhältnis Ober- zu Unterkörperseg- ment |
|-------------|------------|--|--|------------------------|---|
| BMN 111-301 | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |
| BMN 111-206 | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |

| Studie | Körperpro- portionen- verhältnisse | Lebensqualität PedsQL™ | Lebensqualität QoLISSY® | Lebensqualität ITQOL | Funktionelle Selbständigkeit WeeFIM® |
|-------------|--|---------------------------|----------------------------|-------------------------|--|
| BMN 111-301 | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja |
| BMN 111-206 | Ja | Nein | Nein | Ja | Ja |

| Studie | Unerwünschte Ereignisse |
|-------------|----------------------------|
| BMN 111-301 | Ja |
| BMN 111-206 | Ja |

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.2.3.1.1 Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit - RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BMN 111-301 | <p>Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; Annualized Growth Velocity) in Woche 52 gegenüber Baseline (12 Monate) war primärer Endpunkt.</p> <p>Für Baseline wurde die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) in der Run-in-Studie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe mindestens 6 Monate vor Eintritt in Studie BMN 111-301.</p> <p>Für ein gegebenes Intervall [Datum1, Datum2] wurde die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wie folgt bestimmt:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge [Datum 2 - Datum 1] (Tage)}} \times 365,25$ <p>Die Messung der Körpergröße erfolgte gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.</p> <p>Die Messungen (Körpermaße und -form) wurden bei jeder Studienvsiste ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der ersten Messung beim Screening) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden zu jedem Zeitpunkt drei Messungen durchgeführt, für die der Mittelwert erhoben wurde.</p> <p>Um Vergleichbarkeit und Konsistenz der Messungen zwischen Baseline und Woche 52 zu gewährleisten, wurden die Messungen während der Run-in-Phase (Studie BMN 111-901) von denselben Zentren durchgeführt, die später die Probanden in diese Studie (BMN 111-301) aufnahmen.</p> <p>Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.</p> |

| | |
|-------------|---|
| | <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden), zudem grafisch als Box-Plots.</p> <p>Die Veränderung AGV wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen AGV in Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |
| BMN 111-206 | <p>Die Veränderung AGV in Woche 52 gegenüber Baseline (12 Monate) ist sekundärer Endpunkt.</p> <p>Für Baseline wird AGV (cm/Jahr) in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe mindestens 6 Monate vor Eintritt in Studie BMN 111-206.</p> <p>Für ein gegebenes Intervall [Datum1, Datum2] wird AGV wie folgt definiert:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge (Tage)}} \times 365,25$ <p>wobei die Intervalllänge in Tagen als Datum 2 - Datum 1 berechnet wird.</p> <p>Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.</p> <p>Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt.</p> <p>AGV (cm/Jahr) wird für die folgenden Erhebungszeitpunkte berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline: [Datum der letzten Körpergrößenmessung in BMN 111-901, mindestens 6 Monate vor dem Datum des Besuchs an Tag 1 in BMN 111-206, Datum des Tages 1] • Woche 13: [Datum von Tag 1, Datum von Woche 13] • Woche 26: [Datum von Tag 1, Datum von Woche 26] • Woche 39: [Datum von Tag 1, Datum von Woche 39] • Woche 52 (12-monatig): [Datum des Tages 1, Datum der Woche 52] <p>Bei der Berechnung der AGV wird eine abgeleitete Stehhöhe berechnet, falls die Stehhöhe nicht gemessen wurde, aber die Körperlänge verfügbar ist.</p> <p>Die absoluten Werte zu Baseline, Woche 26 und Woche 52 sowie die Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline werden zusammengefasst und nach Kohorten und insgesamt präsentiert.</p> <p>Die Veränderung wird für jeden Probanden als Differenz zwischen AGV in Woche 26 und Woche 52 gegenüber Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit - RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie BMN 111-301 auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf der FAS-Population mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Da die Studie BMN 111-206 noch laufend ist kann das Verzerrungspotential des Endpunkts „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ noch nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT

| AGV (cm/Jahr) | Placebo (N = 61) | Vosoritid 15 µg/kg (N = 60) |
|---------------|---------------------|--------------------------------|
| Baseline | | |

| | | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | 4,06 (1,20) | 4,26 (1,53) |
| Median | 4,13 | 4,14 |
| Min; Max | 1,5; 6,7 | -0,1, 6,9 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 60 ^c |
| Mean (SD) | 3,94 (1,07) | 5,61 (1,05) |
| Median | 3,97 | 5,75 |
| Min; Max | 1,3; 6,5 | 2,3; 8,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | -0,12 (1,74) | 1,35 (1,71) |
| Median | -0,37 | 1,44 |
| Min; Max | -3,6; 4,5 | -2,1; 6,5 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,13 (-0,18; 0,45) | 1,71 (1,40; 2,01) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)^a | | 1,57 (1,22; 1,93) |
| P-Wert^b | | <0,0001 |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]</p> <p>^a Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Zwei Probanden in der Vosoritid-Gruppe brachen die Studie vor Woche 52 ab. Die Werte für diese 2 Probanden wurden für diese Analyse imputiert.</p> <p>LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV und Ausgangs-Höhen-z-Score.</p> <p>AGV bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als [(Höhe bei Post-Baseline-Besuch - Höhe bei Baseline)/(Datum des Post-Baseline-Besuchs - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie in SAP beschrieben imputiert (Anhang 16.1.9).</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.1.1.1, Tabelle 14.2.1.2</p> | | |

Die LS Mean Veränderung der AGV in Woche 52 im Vergleich zu Baseline betrug 0,13 cm/Jahr (95% KI: -0,18; 0,45) in der Placebo-Gruppe und 1,71 cm/Jahr (95% KI: 1,40; 2,01) in der Vosoritid-Gruppe. Damit ergibt sich ein Unterschied von 1,57 cm/Jahr (95% KI: 1,22; 1,93; mit einem zweiseitigen p-Wert von p<0,0001) zu Gunsten von Vosoritid. Die Studie erreichte somit ihren primären Endpunkt mit einem statistisch hochsignifikanten Ergebnis.

Wie in Modul 3 gezeigt, fallen Kinder mit ACH in Europa in dem Altersintervall von 5 bis 13 Jahren, in dem Mädchen und Jungen etwa gleich schnell wachsen, von ursprünglich etwa -23 cm (relativ zur Referenzpopulation) zu etwa -40 cm zurück. Dies entspricht einem Größendefizit von etwa 17 cm innerhalb einer Periode von 8 Jahren, also etwa 2.125 cm/Jahr.

Es wird deutlich, dass die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit während dieser Zeit in linearer Weise zu einem entsprechenden Größendefizit führt. Eine Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit um 1,57 cm pro Jahr, wie sie in der BMN 111-301 Studie gemessen wurde, führt daher zu einer 74-prozentigen Wiederherstellung des ursprünglichen Wachstums ($1,57/2,125 = 74\%$).

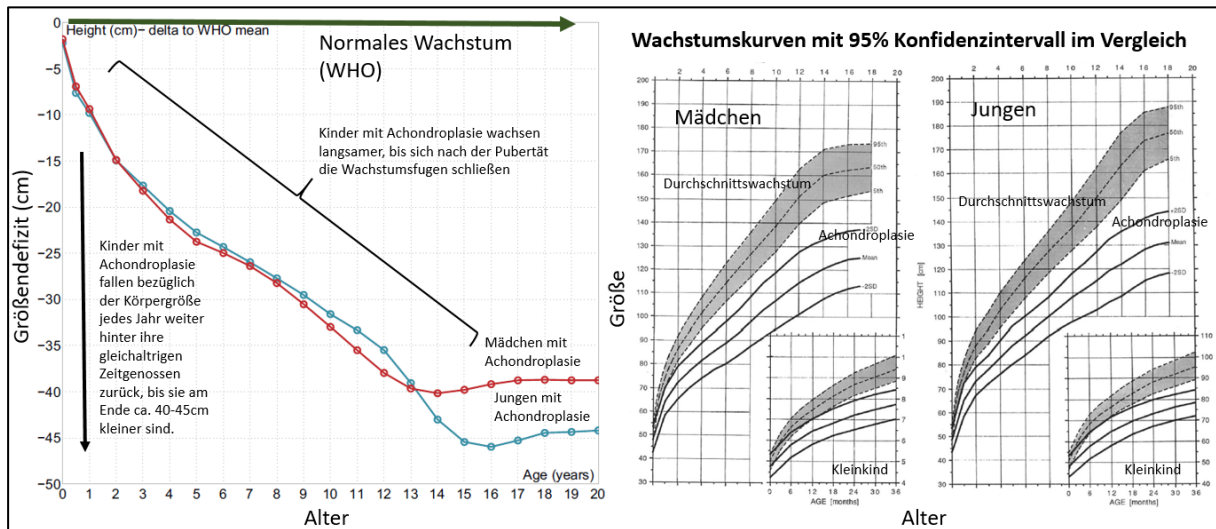


Abbildung 4-6:: Wachstum bei Achondroplasie. Links: Zunehmendes Wachstumsdefizit, modifiziert in Anlehnung an Merker et al., 2018 [54]. Rechts: Vergleich der Wachstumskurven, modifiziert in Anlehnung an Pauli et al. 2019 [55].

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen

Die Ergebnisse in der PP-Population (Placebo n=57, Vosoritid n=56) waren ähnlich wie in der FAS ANCOVA-Analyse. Die LS Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline lag bei 0,22 cm/Jahr (95% KI: -0,16; 0,59) in der Placebo-Gruppe und 1,80 cm/Jahr (95% KI: 1,45; 2,16) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war ebenso statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid (1,58, 95% KI: 1,22; 1,95; p<0,0001).

Alle Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen deckten sich mit den primären ANCOVA-Ergebnissen und waren statistisch signifikant zu Gunsten von Vosoritid.

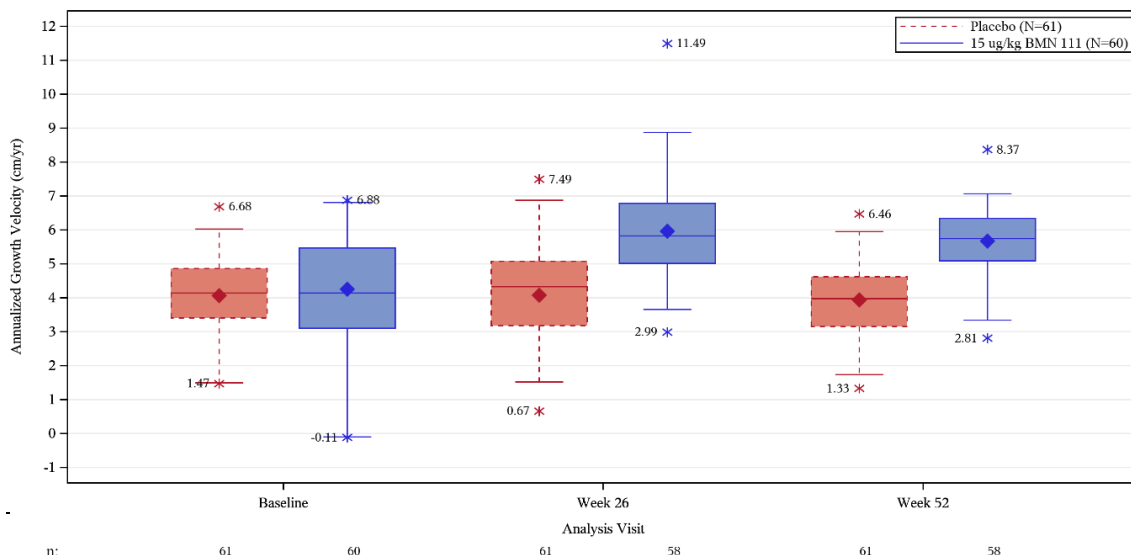
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) (Sensitivitäts- und ergänzende Analysen) - RCT

| AGV (cm/Jahr) | Placebo (N = 61) | Vosoritid 15 µg/kg (N = 60) |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Washout Modell^a | | |
| n | 61 | 60 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,10 (-0,22; 0,42) | 1,64 (1,32; 1,96) |

| | | |
|--|-----------------------|----------------------|
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b | - | 1,54 (1,17; 1,91) |
| P-Wert ^c | - | < 0,0001 |
| FAS (Nur Probanden die die Studie abgeschlossen haben)^d | | |
| n | 61 | 58 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,11 (-0,20; 0,42) | 1,73 (1,42; 2,04) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b | - | 1,62 (1,27; 1,98) |
| P-Wert ^c | - | < 0,0001 |
| Ausschluss von Untersuchungen nach Absetzen der Behandlung mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon^{a,e} | | |
| n | 60 | 60 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,18 (-0,13; 0,50) | 1,72 (1,42; 2,02) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b | - | 1,53 (1,18; 1,88) |
| P-Wert ^c | - | < 0,0001 |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]</p> <p>^a Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie in der SAP beschrieben imputiert.</p> <p>^b Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^c Zweiseitiger p-Wert</p> <p>^d Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>^e Daten zensiert vom Zeitpunkt der Gliedmaßenverlängerung oder des Wachstumshormons. Siehe SAP für weitere Details</p> <p>LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV und Ausgangs-Höhen-z-Score.</p> <p>AGV bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als [(Höhe bei Post-Baseline-Besuch - Höhe bei Baseline)/(Datum des Post-Baseline-Besuchs - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; 10.4.1.1.2, Tabelle 14.2.1.4, Tabelle 14.2.1.5</p> | | |

Der Unterschied in der Wirkung auf AGV zwischen Placebo und Vosoritid wurde in Woche 26 beobachtet und blieb bis Woche 52. Zusammenfassende Daten zur AGV im Zeitverlauf sind dargestellt in Abbildung 4-7.

Abbildung 4-7 Box Plot von Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set] Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mittelwert (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stellen Ausreißer dar.

AGV bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als [(Höhe bei Post-Baseline-Besuch - Höhe bei Baseline)/(Datum des Post-Baseline-Besuchs - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Abbildung 10.4.1.1.1, Abbildung 14.2.1.1A

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206 - RCT

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erklärung oben) |
|-------------|--|
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Resultate für den Endpunkt AGV der Studie BMN 111-206 liegen zum Stichtag des vorliegenden Interim-CSRs am 12. September 2019 erst für 6 Sentinel-Probanden für Woche 26 (4 in Kohorte 1 und 2 in Kohorte 2) und für 4 Sentinel-Probanden für Woche 52 (4 in Kohorte 1 und keiner in Kohorte 2), während Resultate von 4 Sentinel Patienten im Rahmen des Zulassungsverfahrens mit einem Datenschnitt im März 2021 in den Antworten zu den 180-Tage-Fragen eingereicht wurden. Es liegen noch keine Resultate für randomisierte Probanden vor. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (d.h. für RCT) nicht erfolgen. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die Daten der Sentinel Patienten in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.2.3.1.2 z-Score Körpergröße

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---------------------|
|--------|---------------------|

| | |
|-------------|---|
| BMN 111-301 | <p>Die Analyse des Wachstums erfolgte auf Basis von z-Scores. Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC abgeleitet. Die Daten wurden als Standardabweichungswert (SD) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (die 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].</p> <p>Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.</p> <p>Der z-score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitpunkten evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Baseline• Woche 26• Woche 52 <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden).</p> <p>Die Veränderung der z-Scores Körpergröße wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen z-Scores Körpergröße in Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |
| BMN 111-206 | <p>Die Analyse der Körpergröße/-länge auf Basis von z-Scores ist primärer Endpunkt. Jede Messung der Länge/Stehhöhe wird in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungswert (SD) umgerechnet, der auch als z-Score bezeichnet wird, im Vergleich mit Referenzdaten der CDC für Kinder mit durchschnittlicher Statur.</p> <p>Die Messungen (Körpermaße und -form) werden bei jeder Studienvisite ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der ersten Messung beim Screening) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutische Unternehmer geschult worden war.</p> <p>Die z-Scores für die Körpergröße werden folgendermaßen anhand der CDC-Referenzen oder der Weltgesundheitsorganisation (WHO), je nach Alter der Probanden, abgeleitet.</p> <ul style="list-style-type: none">- Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter wird die Stehhöhe zusammen mit den CDC-Referenzen verwendet.- Für Probanden im Alter von <24 Monaten, wird nicht die Stehhöhe, sondern die Körperlänge in Verbindung mit den WHO-Referenzen verwendet.- Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter, bei denen die Stehhöhe nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Stehhöhe verwendet, indem 0,8 cm von der Körperlänge subtrahiert werden.- Bei Probanden Alter <24 Monate, bei denen die Körperlänge nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Körperlänge verwendet, indem 0,7 cm zur Stehhöhe addiert werden. <p>Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt.</p> <p>z-Scores werden für folgende Erhebungszeitpunkte evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 12 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901)• ≥ 6 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901)• Baseline |

- Woche 26
- Woche 52

Der z-Score der Körpergröße und seine Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline wird zusammengefasst und nach Kohorten und insgesamt dargestellt. Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschließt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf der FAS-Population mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „z-Score Körpergröße“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Da die Studie BMN 111-206 noch laufend ist kann das Verzerrungspotential des Endpunkts „z-Score Körpergröße“ noch nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt z-Score Körpergröße für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-25: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT

| z-Score Körpergröße | Placebo (N = 61) | Vosoritid 15 µg/kg (N = 60) |
|--|--------------------------------|--|
| Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | -5,14 (1,07) | -5,13 (1,11) |
| Median | -5,15 | -5,27 |
| Min; Max | -7,9; -2,7 | -7,7; -1,1 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | -5,14 (1,09) | -4,89 (1,09) |
| Median | -5,11 | -4,86 |
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,5; -1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,28) | 0,24 (0,32) |
| Median | 0,00 | 0,19 |
| Min; Max | -0,8; 0,5 | -0,4; 1,0 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,01 (-0,10; 0,09) | 0,27 (0,18; 0,36) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)^a | - | 0,28 (0,17; 0,39) |
| P-Wert^b | - | <0,0001 |
| ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV und Ausgangs-Höhen-z-Score. | | |
| z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie in der SAP beschrieben imputiert. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.2.1.1 | | |

Die LS Mean Veränderung der z-Score Körpergröße von Baseline bis Woche 52 betrug -0,01 SD (95% KI: -0,10, 0,09) in der Placebo-Gruppe und +0,27 SD (95% KI: 0,18, 0,36) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied der LS Mean Veränderung gegenüber Baseline betrug 0,28

SD (95% KI: 0,17, 0,39; $p < 0,0001$) und war statistisch hoch signifikant zugunsten von Vosoritid.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, (Per Protokoll Population) – RCT

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=57) | 15 ug/kg Vosoritid (N=56) |
|---|-----------------------|----------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 57 | 56 |
| Mean (SD) | -5,16 (1,09) | -5,12 (1,10) |
| Median | -5,15 | -5,27 |
| 25., 75. Perzentil | -5,82; -4,44 | -5,81; -4,39 |
| Min; Max | -7,9; -2,7 | -7,7; -1,1 |
| Woche 52 | | |
| n | 57 | 56 |
| Mean (SD) | -5,16 (1,11) | -4,89 (1,09) |
| Median | -5,11 | -4,86 |
| 25., 75. Perzentil | -5,83; -4,47 | -5,62; -4,8 |
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,5; -1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 57 | 56 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,28) | 0,24 (0,31) |
| Median | 0,00 | 0,19 |
| 25., 75. Perzentil | -0,15; 0,19 | 0,01; 0,47 |
| Min; Max | -0,8; 0,5 | -0,4; 1,0 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,01 (-0,12; 0,10) | 0,26 (0,16; 0,36) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | 0,27 (0,16; 0,37) |
| P-Wert ^b | | <,0001 |
| Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation], KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Höhen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert | | |
| ^a Unterschied ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.3 | | |

In der PP-Population waren die Ergebnisse ähnlich zu den Ergebnissen der FAS Analyse. LS Mean Veränderung von Baseline zu Woche 52 von -0,01 SD (95% KI: -0,12, 0,10) in der Placebo-Gruppe und +0,26 SD (95% KI: 0,16, 0,36) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied der LS Mean Veränderung war statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid (0,27, 95% KI: 0,16, 0,37; $p < 0,0001$).

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen:

Tabelle 4-27: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout-Modell (FAS) – RCT

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|-----------------------|----------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | -5,14 (0,14) | -5,13 (0,14) |
| Min; Max | -7,9; -2,7 | -7,7; -1,1 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | -5,14 (0,14) | -4,89 (0,14) |
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,5; -1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,04) | 0,24 (0,04) |
| Min; Max | -0,8; 0,5 | -0,4; 1,0 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,01 (-0,10; 0,08) | 0,26 (0,17; 0,35) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | 0,27 (0,17; 0,38) |
| P-Wert ^b | | <,0001 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square], Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Höhen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. | | |
| ^a Unterschied ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.4 | | |

Tabelle 4-28: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben – RCT

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=58) |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 58 |
| Mean (SD) | -5,14 (1,07) | -5,09 (1,11) |
| Median | -5,15 | -5,12 |
| 25., 75. Perzentil | -5,78; -4,44 | -5,79; -4,38 |
| Min; Max | -7,9; -2,7 | -7,7; -1,1 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 58 |
| Mean (SD) | -5,14 (1,09) | -4,85 (1,09) |
| Median | -5,11 | -4,79 |
| 25., 75. Perzentil | -5,75; -4,47 | -5,59; -4,16 |

| | | |
|--|---------------------|-------------------|
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,5; -1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 61 | 58 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,28) | 0,24 (0,31) |
| Median | 0,00 | 0,19 |
| 25., 75.Perzentil | -0,15; 0,19 | 0,00; 0,48 |
| Min; Max | -0,8; 0,5 | -0,4; 1,0 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,02 (-0,11; 0,07) | 0,26 (0,17; 0,35) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | 0,28 (0,17; 0,38) |
| P-Wert ^b | | <,0001 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Unterschied ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Höhen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.5 | | |

Analysen zur Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext

1) z-Score im Vergleich zur deutschen Referenzbevölkerung

Die Analyse bezogen, auf die vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Wachstumsdaten aus Deutschland (Neuhauser *et al.*, 2013) ergeben eine z-Score Veränderung von 0,28 zugunsten der Vosoritid-Behandlung (Konfidenzintervall: 0,19; 0,37; Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30). Dies stimmt exakt mit dem Punktschätzwert der Originalanalyse im Vergleich mit der US-amerikanischen CDC Population überein (ebenfalls 0,28) und hat ein geringfügig kleineres Konfidenzintervall (0,17; 0,39 in der nordamerikanischen Analyse).

Tabelle 4-29: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | -5,68 (1,09) | -5,69 (1,11) |
| Median | -5,51 | -5,84 |
| 25., 75. Perzentil | -6,36, -5,07 | -6,24, -5,13 |
| Min, Max | -8,4, -3,3 | -7,7, -1,4 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | -5,66 (1,05) | -5,39 (1,11) |
| Median | -5,59 | -5,44 |
| 25., 75. Perzentil | -6,42, -5,02 | -6,02, -4,83 |
| Min, Max | -8,1, -3,5 | -7,6, -1,3 |

Die Z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].

Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet.

Tabelle 4-30: Veränderung des z-Score berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|-----------------------|----------------------------------|
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 0,02 (0,30) | 0,30 (0,26) |
| Median | 0,02 | 0,31 |
| 25., 75. Perzentil | -0,20, 0,22 | 0,13, 0,46 |
| Min, Max | -0,7, 0,6 | -0,3, 0,9 |
| LS mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | -0,01 (-0,09, 0,07) | 0,28 (0,20, 0,35) |
| Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | | 0,28 (0,19, 0,37) |
| P-Wert | | <0,0001 |
| Die Differenz wurde berechnet als 15ug/kg Vosoritid minus Placebo. Der p-Wert ist zweiseitig. | | |
| Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-Z-Score für die Körpergröße. | | |
| Die Z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13]. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet. | | |

2) z-Score im Vergleich zur europäischen ACH-Population

Tabelle 4-31: Analyse der Kovarianz des Z-Score der Körpergröße (bezogen auf eine europäische Achondroplasiekohorte) in Woche 52 Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 0,09 (1,24) | 0,08 (1,45) |
| Median | -0,06 | 0,04 |
| 25., 75. Perzentil | -0,84, 1,11 | -0,87, 0,91 |
| Min, Max | -2,4, 3,7 | -2,4, 5,9 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 0,16 (1,23) | 0,47 (1,49) |
| Median | 0,06 | 0,33 |
| 25., 75. Perzentil | -0,82, 1,04 | -0,63, 1,36 |

| | | |
|--|-----------|-----------|
| Min, Max | -2,1, 3,5 | -2,0, 6,1 |
| Die Z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet. | | |

Tabelle 4-32: Veränderung des z-Score berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|-----------------------|----------------------------------|
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 0,07 (0,24) | 0,40 (0,23) |
| Median | 0,06 | 0,40 |
| 25., 75. Perzentil | -0,11, 0,24 | 0,23, 0,57 |
| Min, Max | -0,5, 0,6 | -0,2, 0,9 |
| LS mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | 0,12 (0,05, 0,19) | 0,45 (0,38, 0,52) |
| Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | | 0,33 (0,24, 0,41) |
| P-Wert | | <0,0001 |
| Die Differenz wurde berechnet als 15ug/kg Vosoritid minus Placebo. Der p-Wert ist zweiseitig. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-Z-Score für die Körpergröße. Die Z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet. | | |

Gegenüber der europäischen Referenzkohorte mit ACH ergibt sich ein z-Score Unterschied von 0,33 (0,24, 0,41), also numerisch ein etwas größerer Unterschied als im Vergleich zur Standardpopulation. Dies beruht darauf, dass sich der Größenunterschied zwischen der Referenzpopulation und den Achondroplasiepopulationen während der Studiendauer weiter vergrößert. Die behandelten Patienten erfahren daher eine relativ größere Verbesserung verglichen mit unbehandelten Patienten als mit Referenzpersonen.

Nach Geschlecht

Geschlechtsspezifische Analysen basierend auf der deutschen Referenzpopulation (Neuhauser *et al.*, 2013) und der europäischen Kohorte mit ACH (Merker *et al.*, 2018) bestätigen die Resultate der ursprünglichen Subgruppenanalysen und zeigen ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

3) z-Score im Vergleich zur deutschen Referenzbevölkerung nach Geschlecht

Jungen

Tabelle 4-33: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht
Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|-----------------------|----------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 33 | 31 |
| Mittelwert (SD) | -5,64 (1,21) | -5,78 (1,24) |
| Median | -5,45 | -5,79 |
| 25., 75. Perzentil | -6,49, -5,11 | -6,19, -5,45 |
| Min, Max | -8,4, -3,3 | -7,7, -1,4 |
| Woche 52 | | |
| n | 33 | 31 |
| Mittelwert (SD) | -5,49 (1,11) | -5,40 (1,21) |
| Median | -5,32 | -5,33 |
| 25., 75. Perzentil | -6,15, -4,98 | -5,98, -4,97 |
| Min, Max | -8,1, -3,5 | -7,4, -1,3 |
| Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13]. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet. | | |

Tabelle 4-34: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen

| z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|-----------------------|----------------------------------|
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert | | |
| n | 33 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 0,15 (0,26) | 0,38 (0,28) |
| Median | 0,19 | 0,37 |
| 25., 75. Perzentil | -0,06, 0,34 | 0,15, 0,61 |
| Min, Max | -0,4, 0,6 | -0,1, 0,9 |
| LS mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | 0,12 (0,00, 0,25) | 0,34 (0,09, 0,35) |
| Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | | 0,22 (0,09, 0,35) |
| Die Differenz wurde berechnet als 15ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-Z-Score für die Körpergröße. | | |
| Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und | | |

Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].

Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet.

Mädchen

Tabelle 4-35: Analyse der Kovarianz des Z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht
Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen

| Z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|----------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 28 | 29 |
| Mittelwert (SD) | -5,72 (0,96) | -5,59 (0,96) |
| Median | -5,66 | -5,84 |
| 25., 75. Perzentil | -6,35, -5,07 | -6,30, -4,89 |
| Min, Max | -8,3, -4,1 | -7,4, -3,7 |
| Woche 52 | | |
| n | 28 | 29 |
| Mittelwert (SD) | -5,87 (0,97) | -5,38 (1,02) |
| Median | -5,87 | -5,50 |
| 25., 75. Perzentil | -6,64, -5,09 | -6,06, -4,46 |
| Min, Max | -8,1, -4,3 | -7,6, -3,6 |
| Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13]. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet. | | |

Tabelle 4-36: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen

| Z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|----------------------|---------------------------|
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert | | |
| n | 28 | 29 |
| Mittelwert (SD) | -0,15 (0,27) | 0,22 (0,22) |
| Median | -0,14 | 0,23 |
| 25., 75. Perzentil | -0,28, 0,03 | 0,11, 0,38 |
| Min, Max | -0,7, 0,4 | -0,3, 0,6 |
| LS mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | -0,15 (-0,24, -0,05) | 0,18 (0,10, 0,27) |
| Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | | 0,33 (0,21, 0,45) |
| Die Differenz wurde berechnet als 15ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-Z-Score für die Körpergröße. | | |

Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].

Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet.

4) Z-Score im Vergleich zur europäischen Achondroplasiepopulation

Im Vergleich mit einer europäischen Kohorte von Kindern mit ACH gewannen nach einjähriger Behandlung mit Vosoritid Jungen 0,31 (Tabelle 4-38) und Mädchen 0,38 (Tabelle 4-40) z-Score Einheiten dazu.

Jungen

Tabelle 4-37: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen

| Z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|----------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 33 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 0,23 (1,37) | 0,10 (1,61) |
| Median | -0,01 | 0,22 |
| 25., 75. Perzentil | -0,84, 1,29 | -1,03, 0,75 |
| Min, Max | -2,4, 3,7 | -2,1, 5,9 |
| Woche 52 | | |
| n | 33 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 0,35 (1,29) | 0,54 (1,65) |
| Median | 0,08 | 0,61 |
| 25., 75. Perzentil | -0,62, 1,43 | -0,68, 1,29 |
| Min, Max | -2,1, 3,5 | -1,7, 6,1 |
| Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet. | | |

Tabelle 4-38: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen

| Z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|----------------|---------------------------|
| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert | | |
| n | 33 | 31 |
| Mittelwert (SD) | 0,11 (0,23) | 0,43 (0,27) |
| Median | 0,14 | 0,45 |
| 25., 75. Perzentil | -0,07, 0,25 | 0,24, 0,65 |
| Min, Max | -0,3, 0,6 | -0,2, 0,9 |

| | | |
|---|-------------------|-------------------|
| LS mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | 0,25 (0,14, 0,36) | 0,56 (0,45, 0,68) |
| Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | | 0,31 (0,20, 0,43) |
| <p>Die Differenz wurde berechnet als 15ug/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-Z-Score für die Körpergröße.</p> <p>Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734.</p> <p>Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet.</p> | | |

Mädchen

Tabelle 4-39: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen

| Z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|----------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 28 | 29 |
| Mittelwert (SD) | -0,08 (1,07) | 0,05 (1,28) |
| Median | -0,08 | -0,24 |
| 25., 75. Perzentil | -0,87, 0,66 | -0,86, 1,04 |
| Min, Max | -2,0, 2,2 | -2,4, 2,8 |
| Woche 52 | | |
| n | 28 | 29 |
| Mittelwert (SD) | -0,06 (1,14) | 0,41 (1,33) |
| Median | -0,16 | 0,06 |
| 25., 75. Perzentil | -0,85, 0,83 | -0,55, 1,48 |
| Min, Max | -1,9, 2,3 | -2,0, 3,3 |
| <p>Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734.</p> <p>Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet.</p> | | |

Tabelle 4-40: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasia. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen

| Z-Score Körpergröße | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---------------------|----------------|---------------------------|
|---------------------|----------------|---------------------------|

| Veränderung gegenüber dem Ausgangswert | | |
|---|---------------------|-------------------|
| n | 28 | 29 |
| Mittelwert (SD) | 0,01 (0,24) | 0,36 (0,18) |
| Median | -0,01 | 0,38 |
| 25., 75. Perzentil | -0,13, 0,14 | 0,23, 0,45 |
| Min, Max | -0,5, 0,5 | 0,0, 0,7 |
| LS mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | -0,02 (-0,11, 0,07) | 0,35 (0,27, 0,43) |
| Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95% CI) | | 0,38 (0,26, 0,49) |
| Die Differenz wurde berechnet als 15ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-Z-Score für die Körpergröße. | | |
| Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie im SAP beschrieben berechnet. | | |

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-41: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-206 – RCT

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erklärung oben) |
|-------------|--|
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Resultate für den Endpunkt z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-206 liegen zum Stichtag des vorliegenden Interim-CSRs am 12. September 2019 erst für 6 Sentinel-Probanden für Woche 26 (4 in Kohorte 1 und 2 in Kohorte 2) und für 4 Sentinel-Probanden für Woche 52 (4 in Kohorte 1 und keiner in Kohorte 2), während Resultate von 4 Sentinel Patienten im Rahmen des Zulassungsverfahrens mit einem Datenschnitt im März 2021 in den Antworten zu den 180-Tage-Fragen eingereicht wurden. Es liegen noch keine Resultate für randomisierte Probanden vor. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (d.h. für RCT) nicht erfolgen. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die Daten der Sentinel Patienten in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.2.3.1.3 Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-301 | <p>Die Veränderung des Verhältnisses Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline in Woche 52 war sekundärer Endpunkt.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt und mit den gleichen Methoden wie der primäre Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-18). Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.</p> <p>Zusätzlich zu den für den primären Endpunkt spezifizierten Baseline-Kovariaten wurde auch das Baseline-Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment einbezogen.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden).</p> <p>Die Veränderung des Verhältnis Ober- zum Unterkörpersegment wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |
| BMN 111-206 | <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wird wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Wenn entweder die Stehhöhe oder die Sitzhöhe nicht verfügbar ist, dann:</p> $\frac{\text{Kronen- bis Steißlänge (cm)}}{\text{Körperlänge (cm)} - \text{Kronen- bis Steißlänge (cm)}}$ <p>Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines</p> |

| |
|---|
| <p>Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wird für folgende Erhebungszeitpunkte evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901) • ≥ 6 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901) • Baseline • Woche 26 • Woche 52 <p>Die absoluten Werte zu Baseline, Woche 26 und Woche 52 sowie die Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline werden zusammengefasst (n, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, 25. Und 75. Perzentil, Minimum, Perzentil, Minimum, Maximum) und nach Kohorten und insgesamt präsentiert.</p> <p>Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |
|---|

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das

Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Da die Studie BMN 111-206 noch laufend ist kann das Verzerrungspotential des Endpunkts „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ noch nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline (FAS) – RCT

| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment | Placebo (N = 61) | Vosoritid 15 µg/kg (N = 60) |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | 2,01 (0,21) | 1,98 (0,20) |
| Median | 1,99 | 2,01 |
| Min; Max | 1,5; 2,6 | 1,3; 2,3 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | 1,98 (0,18) | 1,95 (0,20) |
| Median | 1,96 | 1,97 |
| Min; Max | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | -0,03 (0,09) | -0,03 (0,11) |
| Median | -0,01 | -0,04 |
| Min; Max | -0,4; 0,1 | -0,2; 0,6 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,02 (-0,05; 0,01) | -0,03 (-0,06; 0,00) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)^a | - | -0,01 (-0,05; 0,02) |
| P-Wert^b | - | 0,5060 |
| ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV und Ausgangs-Höhen-z-Score. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie in der SAP beschrieben imputiert. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.2.2.1 | | |

LS Mean Veränderung des Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 im Vergleich zu Baseline betrug -0,02 (95% KI: -0,05; 0,01) in der Placebo-Gruppe und -0,03 (95% KI: -0,06; 0,00) in der Vosoritid-Gruppe. Dies ergab eine Differenz von -0,01 (95% KI: -0,05, 0,02; $p < 0,5060$) und damit keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzw. keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment. Dies ist klinisch wichtig und zeigt, dass die beobachtete Wachstumszunahme sowohl an der Wirbelsäule als auch an den unteren Gliedmaßen proportional erfolgte.

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout Modell (FAS) – RCT

| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|---------------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | 2,01 (0,03) | 1,98 (0,03) |
| Min; Max | 1,5; 2,6 | 1,3; 2,3 |
| Woche 52 | | |
| n | 1,98 (0,02) | 1,95 (0,03) |
| Mean (SD) | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Min; Max | 61 | 60 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | -0,4; 0,1 | -0,2; 0,6 |
| Mean (SD) | 61 | 60 |
| Min; Max | 2,01 (0,03) | 1,98 (0,03) |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,02 (-0,05, 0,01) | -0,03 (-0,06, 0,00) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,01 (-0,05, 0,02) |
| P-Wert ^b | | 0,4777 |
| KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Unterschied ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Höhen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.3.4 | | |

Die Ergebnisse in der PP-Population waren ähnlich, mit einer LS Mean Veränderung In Woche 52 im Vergleich zu Baseline von -0,03 (95% KI: -0,07; 0,01) in der Placebo-Gruppe und -0,04

(95% KI: -0,07; 0,01) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (-0,01, 95% KI: -0,05; 0,02; $p < 0,5291$).

Tabelle 4-46: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben – RCT

| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=58) |
|--|---------------------|---------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 58 |
| Mean (SD) | 2,01 (0,21) | 1,98 (0,20) |
| Median | 1,99 | 2,01 |
| 25., 75. Perzentil | 1,90; 2,12 | 1,89; 2,14 |
| Min; Max | 1,5; 2,6 | 1,3; 2,3 |
| Woche 52 | | |
| n | 61 | 58 |
| Mean (SD) | 1,98 (0,18) | 1,95 (0,20) |
| Median | 1,96 | 1,97 |
| 25., 75. Perzentil | 1,86; 2,09 | 1,86; 2,07 |
| Min; Max | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 61 | 58 |
| Mean (SD) | -0,03 (0,09) | -0,03 (0,11) |
| Median | -0,01 | -0,04 |
| 25., 75. Perzentil | -0,06; 0,02 | -0,10; 0,01 |
| Min; Max | -0,4; 0,1 | -0,2; 0,6 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,02 (-0,05; 0,01) | -0,03 (-0,06; 0,00) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,01 (-0,05; 0,02) |
| P-Wert ^b | | 0,4494 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Unterschied ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Höhen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.3.5 | | |

Tabelle 4-47: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Ohne Untersuchungen nach Behandlungsabbruch für die Analysepopulation mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (FAS) – RCT

| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|-------------------|------------------------------|
| Baseline | | |

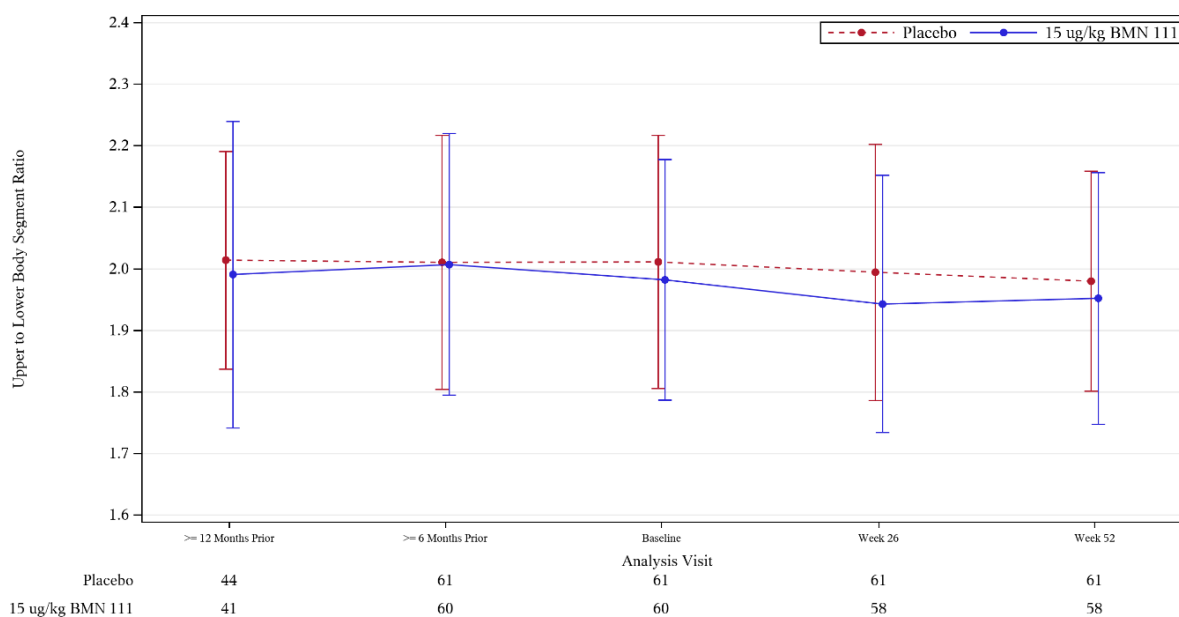
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | |
|---|---------------------|---------------------|
| n | 60 | 60 |
| Mean (SD) | 2,01 (0,21) | 1,98 (0,20) |
| Median | 1,99 | 2,01 |
| 25., 75. Perzentil | 1,89; 2,12 | 1,89; 2,13 |
| Min; Max | 1,5; 2,6 | 1,3; 2,3 |
| Woche 52 | | |
| n | 60 | 60 |
| Mean (SD) | 1,98 (0,18) | 1,95 (0,20) |
| Median | 1,96 | 1,97 |
| 25., 75. Perzentil | 1,86; 2,09 | 1,86; 2,07 |
| Min; Max | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline | | |
| n | 60 | 60 |
| Mean (SD) | -0,03 (0,09) | -0,03 (0,11) |
| Median | -0,01 | -0,04 |
| 25., 75. Perzentil | -0,06; 0,03 | -0,09; 0,01 |
| Min; Max | -0,4; 0,1 | -0,2; 0,6 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,02 (-0,05; 0,01) | -0,03 (-0,06; 0,00) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,01 (-0,05; 0,02) |
| P-Wert ^b | | 0,5167 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Unterschied ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. | | |
| ^b Zweiseitiger p-Wert. | | |
| LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Baseline-AGV, Baseline z-Score Körpergröße und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. | | |
| Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie in der SAP beschrieben imputiert (Anhang 16.1.9). | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.3.6 | | |

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der ergänzenden Analysen waren ähnlich wie die Gesamtanalyse der FAS Population und waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-45-Tabelle 4-47)

Die Veränderung des Endpunkts über die Zeit ist in der folgenden Abbildung 4-8 dargestellt.

Abbildung 4-8: Veränderung des Verhältnisses des Ober- zu Unterkörpersegments über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT



Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Abbildung 10.4.2.2.1, Abbildung 14.2.3.1A

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-48: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206 – RCT

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erklärung oben) |
|-------------|--|
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Resultate für den Endpunkt Verhältnis Ober- zum Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206 liegen zum Stichtag des vorliegenden Interim-CSRs am 12. September 2019 erst für 6 Sentinel-Probanden für Woche 26 (4 in Kohorte 1 und 2 in Kohorte 2) und für 4 Sentinel-Probanden für Woche 52 (4 in Kohorte 1 und keiner in Kohorte 2), während Resultate von 4 Sentinel Patienten im Rahmen des Zulassungsverfahrens mit einem Datenschnitt im März 2021 in den Antworten zu den 180-Tage-Fragen eingereicht wurden. Es liegen noch keine Resultate für randomisierte Probanden vor. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (d.h. für RCT) nicht erfolgen. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die Daten der Sentinel Patienten in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.2.3.1.4 Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten – RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-301 | <p>Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten gegenüber Baseline in Woche 52 war sekundärer Endpunkt. Das Verhältnis der Körperproportions wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt und mit den gleichen Methoden wie der primäre Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-18). Folgende Körperproportionsverhältnisse wurden ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Ferslänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis Armspanne zu Stehhöhe <p>Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.</p> <p>Die Körperproportions wurden beim Screening, an Tag 1, Woche 26, und Woche 52 evaluiert und auf 2 Dezimalstellen berechnet.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte für jedes Körperproportionsverhältnis tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden), zudem grafisch als Box-Plots.</p> <p>Die Veränderung des Verhältnis Ober- zum Unterkörpersegment wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |
| BMN 111-206 | <p>Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten wird im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt.</p> <p>Das Verhältnis der Körperproportions umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Ferslänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe <p>Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt.</p> <p>Die Baseline-Wachstumsmaße sind diejenigen, die an Tag 1 gemessen werden, unabhängig vom Zeitpunkt relativ zur Dosierung.</p> <p>Die absoluten Werte zu Baseline, Woche 26 und Woche 52 sowie die Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline werden zusammengefasst und nach Kohorten und insgesamt präsentiert.</p> <p>Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten – RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Da die Studie BMN 111-206 noch laufend ist kann das Verzerrungspotential des Endpunkts „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ noch nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-301 in Woche 52, ANCOVA (FAS) – RCT

| Maß Ergebnisse | Placebo (N = 61) | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) |
|-------------------|---------------------|--------------------------------|
| | | |

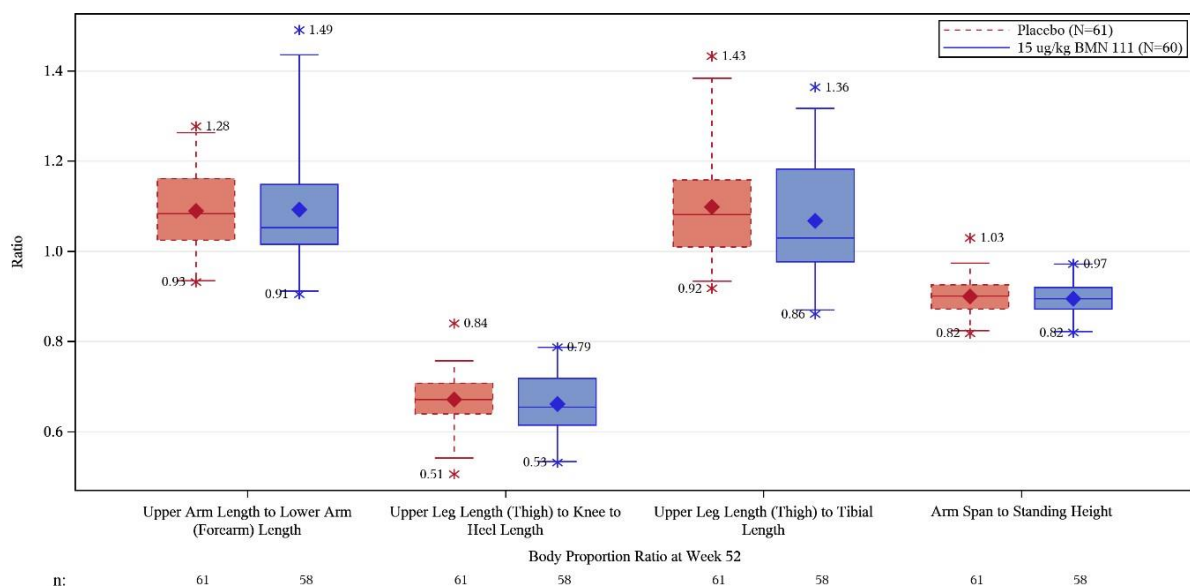
| | | |
|--|----------------------|------------------------|
| Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge | | |
| n | 61 | 58 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | 0,03 (0,00; 0,06) | 0,02 (-0,01; 0,05) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b | - | -0,01 (-0,04; 0,02) |
| P-Wert ^c | - | 0,5683 |
| Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge^d | | |
| n | 61 | 58 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | 0,02 (0,00; 0,04) | 0,01 (0,00; 0,03) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b | - | -0,01 (-0,02; 0,01) |
| P-Wert ^c | - | 0,5678 |
| Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (Tibia)^e | | |
| n | 61 | 58 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,03 (0,01; 0,06) | 0,01 (-0,01; 0,04) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b | - | -0,02 (-0,05; 0,01) |
| P-Wert ^c | - | 0,1949 |
| Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe^f | | |
| n | 61 | 58 |
| LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | 0,00 (0,00; 0,01) | 0,00 (-0,01; 0,00) |
| Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b | - | -0,01 (-0,02; 0,00) |
| P-Wert ^c | - | 0,1226 |
| <p>^a LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellbezeichnungen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV und Ausgangs-Höhen-z-Score.</p> <p>^B Differenz ist 15µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^C Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^D LS-mean und Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Die Modellterme beinhalteten das Stratum, definiert durch das Geschlecht und das Tanner-Stadium, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Höhen-z-Score und Ausgangs-Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge.</p> <p>^E LS-mean und die Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-z-Score für die Körpergröße und Ausgangs-Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge.</p> <p>^F Die LS-mean und die Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Die Modellterme umfassten das Stratum, das durch das Geschlecht und das Tanner-Stadium definiert wurde, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-z-Score für die Körpergröße und Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe im Ausgangszustand.</p> | | |

Fehlende Werte in Woche 52 wurden nicht korrigiert.
 Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.3.3.1, Tabelle 14.2.4.2, Tabelle 14.2.4.3, Tabelle 14.2.4.4, Tabelle 14.2.4.5

Das Verhältnis der Körperproportionen, einschließlich Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge, Oberschenkel- zu Tibiallänge und Armspannweite zu Stehhöhe, war in beiden Behandlungsarmen in Woche 52 ähnlich.

Die Ergebnisse der ANCOVA-Modellanalyse der Veränderung gegenüber Baseline in jedem Körperproportionsverhältnis in Woche 52 sind in Tabelle 4-51 dargestellt.

Abbildung 4-9 Box-Plot der Körperproportionsverhältnisse in Woche 52 (FAS) (Studie BMN 111-301) - RCT



Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mittelwert (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stellen Ausreißer dar.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Datenschnitt: 05. Dezember 2019 Abbildung 14.2.4.1A.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Körperproportionsverhältnissen zwischen den Behandlungsgruppen über 52 Wochen der Behandlung (Abbildung 4-9).

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-206 – RCT

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erklärung oben) |
|-------------|--|
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Resultate für den Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-206 liegen zum Stichtag 12. September 2019 erst für 6 Sentinel-Probanden für Woche 26 (4 in Kohorte 1 und 2 in Kohorte 2) und für 4 Sentinel-Probanden für Woche 52 (4 in Kohorte 1 und keiner in Kohorte 2), jedoch nicht für randomisierte Probanden vor. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (für RCT) nicht erfolgen. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die Daten in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.2.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BMN 111-301 | <p>Das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) – Generic Core Scales ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Heranwachsenden. Es kann sowohl von Eltern oder Betreuungspersonen (Proxy Report) als auch von Kindern und Jugendlichen selbst (Selbstberichts-Version) ausgefüllt werden. Dabei sind unterschiedliche Versionen je nach Alter des Kindes verfügbar: für Eltern für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren, sowie Selbstberichtsversionen für Kinder von 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren oder Jugendliche von 13 bis 18 Jahren. Die Selbstberichtsversion kam in dieser Studie erst in der Altersgruppe ab 8 Jahren zum Einsatz.</p> <p>Es werden die Domänen physische (8 Items), emotionale (5 Items), soziale (5 Items) und schulische (3-5 Items) Funktion auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem) erfasst (1-Monats-Bezugszeitraum). Die Antworten werden revers und linear in eine Skala von 0-100 transformiert (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0). Höhere Punktzahlen bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils von den Eltern und Kindern (mindestens 8 Jahre alt) während des Screenings und in Woche 26 und 52 ausgefüllt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> <p>Sofern mindestens 50% der Items einer Skala ausgefüllt waren, wurde der Mittelwert für jede Skala unter Verwendung der transformierten Werte als Summe der Items über die Anzahl der beantworteten Items berechnet (um fehlende Daten zu berücksichtigen). Wenn mehr als 50% der Items innerhalb einer Skala fehlten, wurden die Skalenwerte nicht berechnet, sondern als fehlend gewertet [21].</p> <p>Zusätzlich zu den Mittelwerten je Skala wurden zwei Summen-Scores (basierend auf transformierten Daten) sowie ein Gesamtskalenwert (Mittelwert aller Items) berechnet, wobei der Summen-Score Psychosoziale Gesundheit aus den Skalen Emotionales, Soziales und Schulisches Funktionieren zusammengefasst wird und der Summenscore physische Gesundheit aus der Skala physische Funktion besteht.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben [22].</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PedsQL™ – RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL™ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

| Eltern-berichteter PedsQL™: Gesamtscore | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|----------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 59 | 59 |
| Mean (SD) | 72,03 (16,79) | 71,45 (16,19) |
| Median | 73,86 | 71,74 |
| 25., 75. Perzentil | 59,78; 84,78 | 58,70; 84,78 |
| Min; Max | 30,4; 100,0 | 30,4; 100,0 |
| Woche 52 | | |
| n | 59 | 56 |
| Mean (SD) | 73,29 (16,37) | 71,44 (15,96) |
| Median | 72,83 | 75,55 |
| 25., 75. Perzentil | 61,96; 88,04 | 59,78; 83,16 |
| Min; Max | 35,9; 98,9 | 25,0; 96,7 |
| Veränderung von Baseline zu Woche 52 | | |
| n | 57 | 56 |

| | | |
|---|--------------|---------------|
| Mean (SD) | 1,10 (12,74) | -0,07 (17,29) |
| Median | 2,96 | -0,54 |
| 25., 75. Perzentil | -5,43; 9,78 | -7,61; 7,62 |
| Min; Max | -38,0; 21,7 | -75,0; 38,1 |
| PedsQL™, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, standard deviation; FAS, vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]. | | |
| A Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider. | | |
| Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen). | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.7.1.1 (1/3), Tabelle 14.2.7.1.1 (2/3), Tabelle 14.2.7.1.1 (3/3), | | |

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

| Selbstberichteter PedsQL™: Gesamtscore | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|----------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 35 | 28 |
| Mean (SD) | 75,32 (14,98) | 74,07 (11,87) |
| Median | 73,91 | 74,46 |
| 25., 75. Perzentil | 66,30; 89,77 | 65,76; 84,24 |
| Min; Max | 42,4; 96,7 | 50,0; 93,5 |
| Woche 52 | | |
| n | 43 | 34 |
| Mean (SD) | 71,33 (13,15) | 75,94 (12,26) |
| Median | 70,65 | 78,81 |
| 25., 75. Perzentil | 65,22; 80,43 | 67,39; 84,78 |
| Min; Max | 47,8; 96,7 | 45,7; 97,8 |
| Veränderung von Baseline zu Woche 52 | | |
| n | 33 | 25 |
| Mean (SD) | -2,62 (15,06) | 0,85 (13,80) |
| Median | 0,00 | 1,09 |
| 25., 75. Perzentil | -10,87; 6,52 | -6,68; 8,70 |
| Min; Max | -39,8; 22,8 | -32,6; 34,8 |
| PedsQL™, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; Max, maximum; Min, minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; FAS, vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]. | | |
| A Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider. | | |
| Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen). | | |
| Quelle: CSR BMN 111- 301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.7.2.1 (1/3), Tabelle 14.2.7.2.1 (2/3), Tabelle 14.2.7.2.1 (3/3), | | |

Zu Baseline waren die PedsQL™-Scores der Eltern oder Betreuungspersonen und der Selbsteinschätzung in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Nach 52 Wochen Behandlung wurde kein deutlicher Unterschied in der Veränderung der Lebensqualität (PedsQL™-zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe im Vergleich zu Baseline festgestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.2.3.1.6 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand QoLISSY®

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY – RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BMN 111-301 | <p>Der Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) Fragebogen ist ein Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern mit Kleinwuchs aus der Perspektive des Kindes und der Eltern.</p> <p>Die Selbstberichts-Version wird von Kindern ab 8 Jahren ausgefüllt. Die Elternversion ist für Eltern mit Kindern der Altersgruppe 4-18 Jahren.</p> <p>Das Instrument erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Kerndomänen körperlich (6 Items), sozial (8 Items), emotional (8 Items), Bewältigung (10 Items) und Überzeugung (4 Items) in Kinder- und Elternberichten. Die Elternversion enthält zwei zusätzliche Domänen, die sich auf die Sorgen der Eltern über die Zukunft ihres Kindes (Zukunft, 5 Items) und auf die Auswirkungen der Erkrankung des Kindes auf das Wohlbefinden der Eltern (Auswirkungen auf die Eltern, 11 Items) beziehen.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils während des Screenings und in Woche 26 und 52 ausgefüllt. Die Antworten werden auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht/nie) bis 5 (extrem/immer) bei positiven Fragen und von 5 (überhaupt nicht/nie) bis 1 (extrem/immer) bei negativen Fragen erfasst</p> <p>Für jede QoLISSY®-Domäne wurden die einzelnen Rohwerte summiert, um den rohen Domänen-Gesamtwert zu ermitteln [56]. Um einen Domänen-Score zu berechnen, müssen 80 % der Items ausgefüllt werden [57]. Die rohen Domänen-Gesamtscores wurden dann in Standard-Scores auf einer Skala von 0-100 transformiert (Min-Score = 0 (schlechteste Lebensqualität), Max-Score = 100 (beste Lebensqualität)).</p> <p>Für jede Domäne wurde der Rohmittelwert wie folgt in einen Standardwert transformiert:</p> $\text{Domänen Score (transformiert)} = \frac{(\text{Roh Mean} - \text{Min (Mean)})}{(\text{Max (Mean)} - \text{Min (Mean)})} \times 100 \text{ i.e. } (\text{Raw Mean} - 1)/4 \times 100$ <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® - RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „QoLISSY®“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-59: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

| Vom Pflegepersonal berichteter QoLISSY®: Gesamtscore | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|----------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mean (SD) | 55,23 (21,56) | 57,00 (17,39) |
| Median | 58,33 | 56,25 |
| 25., 75. Perzentil | 39,59; 70,54 | 47,25; 68,40 |
| Min; Max | 13,5; 92,4 | 14,6; 97,2 |
| Woche 52 | | |
| n | 60 | 57 |
| Mean (SD) | 58,34 (20,32) | 57,07 (17,30) |
| Median | 61,81 | 59,38 |
| 25., 75. Perzentil | 42,54; 75,35 | 48,96; 69,10 |
| Min; Max | 10,1; 89,2 | 1,2; 90,6 |

| Veränderung von Baseline zu Woche 52 | | |
|---|--------------|---------------|
| n | 60 | 57 |
| Mean (SD) | 2,85 (15,00) | -0,27 (14,84) |
| Median | 1,22 | -1,73 |
| 25., 75. Perzentil | -3,82; 11,64 | -6,94; 7,29 |
| Min; Max | -29,5; 50,7 | -62,0; 34,4 |
| FAS, vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Self-Reported Quality of Life in Short Statured Youth]; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider. | | |
| Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen). | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.8.1.1 (1/3), Tabelle 14.2.8.1.1 (2/3), Tabelle 14.2.8.1.1 (3/3), | | |

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

| Selbstberichteter QoLISSY®: Gesamtscore | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|---------------------------|--------------------------------------|
| Baseline | | |
| n | 36 | 30 |
| Mean (SD) | 66,40 (16,05) | 64,59 (17,57) |
| Median | 66,50 | 66,84 |
| 25., 75. Perzentil | 57,12; 77,51 | 52,08; 77,09 |
| Min; Max | 21,2; 90,6 | 20,5; 92,0 |
| Woche 52 | | |
| n | 44 | 36 |
| Mean (SD) | 64,68 (19,14) | 67,39 (16,41) |
| Median | 67,71 | 69,62 |
| 25., 75. Perzentil | 52,26; 80,56 | 52,19; 81,43 |
| Min; Max | 9,0; 91,3 | 26,0; 91,3 |
| Veränderung von Baseline zu Woche 52 | | |
| n | 35 | 26 |
| Mean (SD) | -0,88 (19,02) | 4,34 (14,42) |
| Median | 1,39 | 0,69 |
| 25., 75. Perzentil | -7,64; 9,38 | -4,17; 8,34 |
| Min; Max | -63,9; 39,2 | -15,8; 41,0 |
| FAS, vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Self-Reported Quality of Life in Short Statured Youth]; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | |
| ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider. | | |
| Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen). | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.8.2.1 (1/3), Tabelle 14.2.8.2.1 (2/3), Tabelle 14.2.8.2.1 (3/3), | | |

Bei Studienbeginn waren die QoLISSY®-Scores der Betreuer in beiden Behandlungsgruppen im Allgemeinen ähnlich. Bei den selbstberichteten QoLISSY®-Werten zu Studienbeginn wurden einige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Bereichen Körperlichkeit, Bewältigung und Überzeugung festgestellt; die Werte für Körperlichkeit und

Überzeugung waren in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo numerisch niedriger, während der Bewältigungswert in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo numerisch höher war. Die von den Betreuern berichteten QoLISSY®-Werte waren tendenziell niedriger als die selbst berichteten Werte; dieser Trend wurde in den meisten Bereichen festgestellt.

In Woche 52 wurde kein Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe in einer der von den Betreuern berichteten QoLISSY®-Domänen beobachtet. Bei den selbstberichteten QoLISSY®-Scores wurde kein deutlicher Unterschied zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet; bei der Bewertung des Glaubens wurde jedoch eine kleine numerische Verbesserung in der Vosoritidgruppe im Vergleich zu Placebo beobachtet. Bemerkenswert ist, dass sich die Werte in diesem Bereich bei Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschieden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.2.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-301 | Nicht zutreffend |
| BMN 111-206 | <p>Der Infant Toddler Quality of Life Questionnaire™ (ITQOL) wurde für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren entwickelt. Der Infant Toddler Quality of Life Questionnaire™ (ITQOL) übernimmt die Definition der Weltgesundheitsorganisation von Gesundheit als einem Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur der Abwesenheit von Krankheit. Dieser alte Fragebogen wurde ursprünglich für die Verwendung in einer randomisierten klinischen Studie nach Standardprotokollen, einer gründlichen Durchsicht der Literatur zur Gesundheit von Säuglingen und einer Überprüfung der von Kinderärzten verwendeten Entwicklungsrichtlinien entwickelt. In einer anschließenden internationalen Studie in den Niederlanden berichteten die Eltern positiv über die besondere Benutzerfreundlichkeit, Verständlichkeit und Akzeptanz des ITQOL.</p> <p>Es gibt zwei Versionen des ITQOL – die Kurzform mit 47 Items (ITQOL-SF47) und die Vollversion mit 97 Items (ITQOL). Sie messen dieselben Konzepte – nur mit weniger Items. Für jedes Konzept werden die Antworten der Items bewertet, summiert und in eine Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) transformiert.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten für beide Längen der ITQOL-Skalen sind fünfstufig, mit Ausnahme von „Zeitliche Einschränkungen der Eltern“, die vierstufig ist.</p> <p>An den Tagen 1, 2, 3, 8 und in den Wochen 3, 6, 13, 20, 26, 39 und 52 wurden die Beobachtungen in der Studie BMN 111-206 durchgeführt.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL – RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Nicht zutreffend | | | | | |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL in der laufenden Studie BMN 111-206 kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL – RCT

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|---------------|---|
| BMN 111-301 | Nicht zutreffend |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL in der laufenden Studie BMN 111-206 liegen noch keine Ergebnisse vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt keine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.1.8 Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-301 | <p>Der Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) ist ein Bewertungsinstrument, um die Aktivitäten des täglichen Lebens und die funktionelle Unabhängigkeit von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren aus der Perspektive der Eltern bzw. Betreuer.</p> <p>Das WeeFIM®-II basiert auf drei Domänen: Selbstversorgung mit acht Items (Essen/Trinken, Körperpflege, Baden/Duschen/Waschen, Ankleiden oben/Ankleiden unten, Intimhygiene, Blasen- und Darmkontrolle), Mobilität / Transfer mit fünf Items (Bett/Stuhl/Rollstuhl, Toilettentransfer, Ein- und Aussteigen aus der Dusche / Badewanne, Fortbewegung/Gehen im Innen- und Außenbereich, Treppensteigen); und der Kognition mit fünf Items (Sprachverständnis, Sprachausdruck, soziale Interaktion mit Gleichaltrigen, Problemlösung und Gedächtnis).</p> <p>Die 18 Items wurden auf einer Ordinalskala von 1-7 bewertet (1=totale Unterstützung, 2=ausgeprägte Unterstützung, 3=mäßige Unterstützung, 4= minimale Unterstützung, 5=Beaufsichtigung/Einrichtung, 6=eingeschränkte Unabhängigkeit, 7=komplette Unabhängigkeit).</p> <p>Der WeeFIM®-II hat eine ausgezeichnete Verlässlichkeit beim Test-Retest und zwischen den Prüfern (Interrater-Äquivalenzreliabilität). Im Weiteren ist die Validität sowohl bei persönlichen als auch bei telefonischen Interviews sehr hoch. Die normativen Daten für den Vergleich der funktionellen Leistung wurden aus einer Kohorte mit typisch entwickelten Kinder entnommen, die in der Leitlinie zum WeeFIM®-II aufgeführt sind.</p> <p>Das WeeFIM®-II Instrument wird in der Studie BMN 111-301 zu folgenden Zeitpunkten angewandt: zwischen Tag -30 und Tag -1, in Woche 26 (± 7 Tage) und Woche 52 (± 7 Tage).</p> <p>Falls einzelne Items innerhalb einer Domäne fehlten, wurde das Item-Ergebnis gemäß der Anleitung im WeeFIM® Clinical Guide v 6.4 2016 auf 1 gesetzt. Wenn alle Items für einen Domänen-Score fehlten, wurde der Domänen-Score als fehlend betrachtet und der Gesamtscore wurde nicht berechnet. Es wurden keine abgeleiteten Berechnungen für den WeeFIM® durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden) für den Gesamtscore als auch für die drei Domänen für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> <p>Als klinische Relevanzschwelle wird ein Wert für die Selbstversorgung von 3,3 bis 5,0 genannt [58].</p> |
| BMN 111-206 | Die Beobachtungen werden an den Tagen 1, 2, 3, 8 und in den Wochen 3, 6, 13, 20, 26, 39 und 52 durchgeführt. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

BMN 111-301

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „WeeFIM®-II“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Da die Studie BMN 111-206 noch laufend ist kann das Verzerrungspotential des Endpunkts „Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten“ noch nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WeeFIM®-II für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit der Studie BMN 111-301 anhand WeeFIM®, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

| Vom Pflegepersonal berichteter WeeFIM®-II: Gesamtscore | Placebo (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|--|----------------|---------------------------|
| Baseline | | |
| n | 60 | 57 |
| Mean (SD) | 110,57 (13,71) | 109,82 (13,56) |
| Median | 113,50 | 113,00 |
| 25., 75. Perzentil | 102,00; 122,00 | 102,00; 120,00 |
| Min; Max | 71,0; 126,0 | 72,0; 126,0 |
| Woche 52 | | |
| n | 60 | 57 |
| Mean (SD) | 112,65 (14,39) | 111,61 (11,46) |

| | | |
|---|----------------|----------------|
| Median | 116,50 | 114,00 |
| 25., 75. Perzentil | 105,00; 124,00 | 102,00; 121,00 |
| Min; Max | 71,0; 126,0 | 82,0; 126,0 |
| Veränderung von Baseline zu Woche 52 | | |
| n | 59 | 54 |
| Mean (SD) | 1,86 (10,03) | 2,31 (8,01) |
| Median | 0,00 | 2,00 |
| 25., 75. Perzentil | -1,00; 6,00 | 0,00; 6,00 |
| Min; Max | -33,0; 40,0 | -21,0; 21,0 |
| <p>FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; WeeFIM®, Funktionale Unabhängigkeitsmessung für Kinder [Functional Independence Measure For Children]</p> <p>^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider.</p> <p>Der Gesamtscore ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen).</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.9.1.1 (1/3), Tabelle 14.2.9.1.1 (2/3), Tabelle 14.2.9.1.1 (3/3).</p> | | |

Bei Studienbeginn waren die WeeFIM®-Scores in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittleren Werte bei Studienbeginn waren in allen Bereichen hoch, d. h. nahe an der maximal möglichen Punktzahl.

In Woche 52 wurde in keiner der Domänen ein Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet.

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® der Studie BMN 111-206 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erklärung oben) |
|-------------|--|
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Resultate für den Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® liegen zum Stichtag 12. September 2019 für randomisierte Patienten noch nicht vor. Eine Darstellung der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (d.h. für RCT) nicht erfolgen. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die Daten in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.2.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BMN 111-301 | <p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Das Auftreten der UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder 4 Wochen nach der Studiervisite bei vorzeitigem Abbruch, falls dies später war) bewertet. In den Analysen sind UE mit Beginn oder Verschlimmerung nach Beginn der Studienmedikation eingeschlossen.</p> <p>Nach Einholung der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst, die in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen stehen.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UE nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.</p> <p>Zusätzlich war eine Kontaktaufnahme eines Studienmitarbeiters mit der Betreuungsperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) nach der Studiervisite in Woche 6 erforderlich, um gezielt nach Dosisverabreichung, UE und SUE zu fragen. Informationen zu allen UE und SUE sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF aufgezeichnet werden.</p> <p>UE wurden während des Screenings, Tag 1, 2, 3 und 10 (± 1), in Woche 6, 13, 26, 39 und 52, sowie Woche 54/56 oder in der Studiervisite bei vorzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p>Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.</p> <p>ACH-bezogene UE wurden anhand der PTs identifiziert, die für die ACH-bezogene Anamnese identifiziert wurden.</p> <p>Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis Vosoritid oder Placebo erhalten haben.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten • Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten • Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten • Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related) • Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3) • UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5 |

- UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse
- UE von Interesse; SOC-übergreifende UE-Auswertungen (präspezifiziert):

| | Vorgehen |
|--|--|
| Reaktionen an der Einstichstelle | MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“ |
| Blutdruck-Senkung | PT: Blutdruck ambulant erniedrigt, Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck orthostatisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt, Diastolische Hypotonie, Hypotonie, Orthostatische Hypotonie PT zur Identifizierung von Ereignissen, die häufig mit Hypotonie (symptomatisch) einhergehen: Fatigue, Übelkeit, Bewusstseinsverlust, verschwommenes Sehen, kalter Schweiß, Schwindel, Synkope, Präsynkope. |
| Änderung der Herzfrequenz | PT: Atriale Tachykardie, Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Rebound-Tachykardie, Sinustachykardie, Supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, paroxysmale Tachykardie, Ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie |
| Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms) | UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT |
| Algorithmische Anaphylaxie-SMQ | UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit engem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang aus verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen. |
| HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: unerwünschtes Ereignis | |

-
- UE von besonderem Interesse (präspezifiziert) nach Schweregrad (nicht schwer: Grad ≤ 2 , schwer: Grad ≥ 3 , schwerwiegend: SUE)

| | Vorgehen |
|--|---|
| Frakturen | PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern * *Definition wurde gegenüber der im statistischen Analyseplan definierten aktualisiert, um alle Frakturen zu erfassen: UE mit einem MedDRA-HLT: Frakturen NEC, Gliedmaßenfrakturen, Beckenfrakturen, Schädel- und Gesichtsfrakturen, Wirbelsäulenfrakturen, Thorakalkäfigfrakturen nicht spinal. |
| Epiphysenlösung des Femurkopfs | UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung |
| Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen | UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch |
| PT: Preferred Term; UE: unerwünschtes Ereignis | |

| | <p>Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Sitzungen des DMC fanden nach der Rekrutierung der ersten 15 Probanden (oder 4 Monate nach Behandlung des ersten Probanden, je nachdem was zuerst eintrat) und danach alle 6 Monate während der Studie statt. Aufgaben und Verantwortlichkeiten des DMS waren in einer DMC Charta festgelegt.</p> | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|----------|----------------------------------|--|-------------------|---|---------------------------|---|--|---|--------------------------------|---|
| BMN 111-206 | <p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Das Auftreten von UE wird kontinuierlich ab dem Zeitpunkt bewertet, zu dem der Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat. Nach der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, werden nur SUE in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen berichtet. Nach Einholung der informierten Zustimmung und nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments beginnt die Berichterstattung über alle nicht schwerwiegenden und schwerwiegendes Ues und dauert bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments oder dem vorzeitigen Abbruch der Studie, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertet die UE nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4.0), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.</p> <p>Zusätzlich ist eine Kontaktaufnahme eines Studienmitarbeiters mit der Betreuungsperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) nach der Studienvisite in Woche 6 erforderlich, um gezielt nach Dosisverabreichung, UE und SUE zu fragen. Informationen zu allen UE und SUE sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF aufgezeichnet werden.</p> <p>UE werden während des Screenings, Tag 1, 2, 3, 8 (± 1 Tag), in Woche 6, 13, 20, 26, 39 und 52 (jeweils ± 7 Tage), sowie Woche 56 oder in der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p>Alle UE werden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.</p> <p>Grundgesamtheit für die Analyse ist die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis Vosoritid oder Placebo erhalten haben.</p> <p>UE von Interesse (präspezifizierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen) sind folgendermaßen definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Vorgehen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Reaktionen an der Einstichstelle</td> <td>MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“</td> </tr> <tr> <td>Blutdruck-Senkung</td> <td>PT: Blutdruck ambulant erniedrigt, Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck orthostatisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt, Diastolische Hypotonie, Hypotonie, Orthostatische Hypotonie</td> </tr> <tr> <td>Änderung der Herzfrequenz</td> <td>PT: Atriale Tachykardie, Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Rebound-Tachykardie, Sinustachykardie, Supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, paroxysmale Tachykardie, Ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie</td> </tr> <tr> <td>Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms)</td> <td>UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT</td> </tr> <tr> <td>Algorithmische Anaphylaxie-SMQ</td> <td>UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit einem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen.</td> </tr> </tbody> </table> <p>HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | Vorgehen | Reaktionen an der Einstichstelle | MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“ | Blutdruck-Senkung | PT: Blutdruck ambulant erniedrigt, Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck orthostatisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt, Diastolische Hypotonie, Hypotonie, Orthostatische Hypotonie | Änderung der Herzfrequenz | PT: Atriale Tachykardie, Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Rebound-Tachykardie, Sinustachykardie, Supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, paroxysmale Tachykardie, Ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie | Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms) | UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT | Algorithmische Anaphylaxie-SMQ | UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit einem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen. |
| | Vorgehen | | | | | | | | | | | | |
| Reaktionen an der Einstichstelle | MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“ | | | | | | | | | | | | |
| Blutdruck-Senkung | PT: Blutdruck ambulant erniedrigt, Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck orthostatisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt, Diastolische Hypotonie, Hypotonie, Orthostatische Hypotonie | | | | | | | | | | | | |
| Änderung der Herzfrequenz | PT: Atriale Tachykardie, Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Rebound-Tachykardie, Sinustachykardie, Supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, paroxysmale Tachykardie, Ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie | | | | | | | | | | | | |
| Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms) | UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT | | | | | | | | | | | | |
| Algorithmische Anaphylaxie-SMQ | UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit einem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen. | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| UE von besonderem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) sind folgendermaßen definiert: | |
| | Vorgehen |
| Frakturen | PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern |
| Epiphysenlösung des Femurkopfs | UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung |
| Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen | UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch |
| PT: Preferred Term; UE: unerwünschtes Ereignis | |
| Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Die DMC-Datenüberprüfung erfolgte in regelmäßigen Abständen während der Studie (etwa alle 6 Monate oder ad hoc, falls angezeigt). | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| BMN 111-301 | Niedrig | Ja | Ja | Ja | Ja | Niedrig |
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Für die Analysen wurde die Safety-Population herangezogen, die alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, einschloss. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Da die Studie BMN 111-206 noch laufend ist kann das Verzerrungspotential des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ noch nicht abschließend beurteilt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Die mittlere Behandlungsdauer und Anzahl der ausgelassenen Dosen waren zwischen der Vosoritid- und der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die gesamte Behandlungsexposition betrug 57,99 Personenjahre in der Vosoritid-Gruppe und 60,93 Personenjahre in der Placebogruppe. In der Placebo-Gruppe verpassten die Probanden insgesamt 325 Dosen im Vergleich zu 261 verpassten Dosen in der Vosoritid-Gruppe. Die Gründe für ausgelassene Dosen umfassten Fehler des Studienzentrums (1 Dosis in der Placebogruppe und 3 Dosen in der Vosoritidgruppe), Fehler der Eltern/Betreuer (127 bzw. 106 Dosen), UE (61 bzw. 52 Dosen), und andere, einschließlich hauptsächlich administrative Gründe (z. B. Betreuer nicht verfügbar, auf Reisen usw.) (135 bzw. 94 Dosen bzw.) und fehlende Dosen (1 bzw. 6 Dosen).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT

| UE Kategorie | Placebo (N = 61) | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) |
|--|---------------------|--------------------------------|
| Probanden mit jeglichen UE, n (%) ^a | 60 (98,4) | 59 (98,3) |
| UE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 |
| UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 10 (16,4) | 10 (16,7) |
| UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen | 0 | 1 (1,7) |
| UE, die zum Abbruch der Studie führten | 0 | 0 |
| UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen | 0 | 1 (1,7) |
| Probanden mit jeglichen SUE, n (%) ^a | 4 (6,6) | 3 (5,0) |
| SUE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 |
| SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 2 (3,3) | 2 (3,3) |
| SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen | 0 | 0 |
| SUE, die zum Abbruch der Studie führten | 0 | 0 |
| SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen | 0 | 0 |
| Probanden mit jeglichen behandlungsbezogenen UE, n (%) ^{a,b} | 51 (83,6) | 53 (88,3) |
| Behandlungsbezogene SUEs | 0 | 0 |
| Probanden mit jeglichen UE von NCI CTCAE Grad ≥3, n (%) ^a | 3 (4,9) | 3 (5,0) |

| Probanden, die gestorben sind, n (%) ^a | 0 | 0 |
|--|---|---|
| CTCAE, Common terminology criteria for adverse events; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis | | |
| ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. | | |
| ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfarzt beurteilt. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.1.1, Tabelle 14.3.1.1 | | |

Die meisten Studienteilnehmer hatten während der Studie mindestens ein UE unabhängig von der Behandlung (60/61 [98,4%] in der Placebo- und 59/60 [98,3%] in der Vosoritid-Gruppe). Bei jeweils 10 Probanden in jeder Gruppe (16,4% in der Placebo-Gruppe und 16,7 % in der Vosoritid-Gruppe) traten UE auf, die zu einer Dosisunterbrechung führten. In der Vosoritid-Gruppe trat bei einem Probanden (1,7%) ein UE (Angst vor Injektionen) auf, das zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führte. In der Placebogruppe hat kein Proband das Studienmedikament oder die Studie aufgrund eines UE abgebrochen.

SUE wurden in der Placebogruppe (4/61 [6,6%]) häufiger berichtet als in der Vosoritid-Gruppe (3/60 [5,0%]), was bei 2 (3,3%) Probanden in jeder Gruppe zu einer Dosisunterbrechung führte. Keine SUE wurden von den Prüfarzten dem Studienmedikament zugeschrieben, und keines führte zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie. In der Placebo-Gruppe wurden 5 SUE (Appendizitis, adenoide Hypertrophie, Dyspnoe, erhöhter intrakranieller Druck und Rückenmarkskompression) berichtet. In der Vosoritid-Gruppe wurden 4 SUE berichtet (Influenza, Radiusfraktur, adenoide Hypertrophie und Schlafapnoe-Syndrom). Keine SUE wurden als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet und keines führte zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie.

Die Mehrheit der in der Studie gemeldeten SUE waren Grad 1 (leicht) oder Grad 2 in beiden Gruppen (96,7% bzw. 39,3% in der Placebo-Gruppe, 96,7% bzw. 31,7% in der Vosoritid-Gruppe). Seltener wurden SUE Grad 3 berichtet (4,9% und 5,0% der Probanden in der Placebo- und Vosoritid-Gruppe). Es wurden keine Grad 4 SUE oder Todesfälle berichtet.

Behandlungsbedingte SUE wurden bei 51/61 (83,6%) Probanden in der Placebo-Gruppe und 53 (88,3%) Probanden in der Vosoritid-Gruppe berichtet, keine davon waren SUE Grad 3 oder höher.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – RCT

| NCI CTCAE Grad | Placebo (N = 61) | | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) | |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b |
| Probanden mit jeglichen UE | 60 (98,4) | 2121 (34,8) | 59 (98,3) | 7345 (126,7) |
| Grad 1 | 59 (96,7) | 2059 (33,8) | 58 (96,7) | 7294 (125,8) |

| | | | | |
|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Grad 2 | 24 (39,3) | 57 (0,9) | 19 (31,7) | 46 (0,8) |
| Grad 3 | 3 (4,9) | 5 (0,1) | 3 (5,0) | 5 (0,1) |
| Grad > 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; SOC, Systemorganklasse [system organ class]; UE, Unerwünschtes Ereignis

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben SOC/PT/NCI CTCAE-Grades wurden nur einmal für diesen SOC/PT/NCI CTCAE-Grad gezählt.

^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit dem gleichen SOC/PT/NCI-CTCAE-Grad für einen Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen SOC/PT/NCI-CTCAE-Grad gezählt.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.4.1, Tabelle 14.3.1.2.1.1

Die Gesamtrate von SUE jeglichen Grades war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (98,4% für Placebo versus 98,3% für Vosoritid). Die Mehrzahl der Ereignisse war Grad 1 (leicht) in beiden Gruppen; 59 (96,7%) Probanden mit einer Ereignisrate von 33,8 Ereignissen pro Personengruppe in der Placebo-Gruppe und 58 (96,7%) Probanden mit einer Ereignisrate von 125,8 Ereignissen pro Personengruppe in der Vosoritid-Gruppe. Grad 2-Ereignisse (moderat) wurden bei 24 (39,3%) Probanden in der Placebo-Gruppe (0,9 Ereignisse pro Personengruppe) und 19 (31,7%) Probanden in der Vosoritid-Gruppe (31,7 Ereignisse pro Personengruppe) berichtet. Ereignisse vom Grad 3 wurden bei 3 (4,9%) Probanden in der Placebo-Gruppe (0,1 Ereignisse pro Personengruppe) und 3 (5,0%) in der Vosoritid-Gruppe (0,1 Ereignisse pro Personengruppe) berichtet.

Die häufigsten Grad 2-UE (nach höchstem NCI-CTCAE-Grad) waren Pyrexie (2 [3,3%] und 3 [5,0%] Probanden in der Placebo- bzw. Vosoritid-Gruppe), Nasopharyngitis (3 [4,9%] und 3 [5,0%]), Infektionen der oberen Atemwege (5 [8,2%] und 2 [3,3%]), Otitis media (3 [4,9%] und 0), Kopfschmerzen (3 [4,9%] und 3 [5,0%]) und Arthralgie (3 [4,9%] und 2 [3,3%]).

Die Inzidenz von UE des Grades 3 war zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen (jeweils 3 Probanden (4,9% in der Placebo-Gruppe und 5,0% in der Vosoritid-Gruppe)).

In der Vosoritid-Gruppe waren die Grad 3-Ereignisse (nach höchstem NCI-CTCAE-Grad) Influenza, Radiusfraktur und Schlafapnoe Syndrom bei jeweils 1 (1,7%) Probanden. In der Placebogruppe waren die Grad 3-Ereignisse Otitis media, Appendizitis und adenoide Hypertrophie bei jeweils 1 (1,6%) Probanden. Alle Grad 3-Ereignisse wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet und keines dieser Ereignisse führte zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments.

In beiden Behandlungsgruppen wurden keine Grad 4 UE oder Todesfälle berichtet.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT

| Systemorganklasse | Placebo (N = 61) | | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) | |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 60,93 | - | 57,99 |
| Probanden mit jeglichen UE | 60 (98,4) | 2121 (34,8) | 59 (98,3) | 7345 (126,7) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 50 (82,0) | 1811 (29,7) | 54 (90,0) | 7003 (120,8) |
| Infektionen und Infestation | 46 (75,4) | 102 (1,7) | 38 (63,3) | 101 (1,7) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 21 (34,4) | 42 (0,7) | 22 (36,7) | 35 (0,6) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 24 (39,3) | 47 (0,8) | 20 (33,3) | 46 (0,8) |
| Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes | 13 (21,3) | 20 (0,3) | 16 (26,7) | 24 (0,4) |
| Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen | 13 (21,3) | 22 (0,4) | 15 (25,0) | 24 (0,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 16 (26,2) | 30 (0,5) | 14 (23,3) | 32 (0,6) |
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 8 (13,1) | 13 (0,2) | 11 (18,3) | 23 (0,4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 8 (13,1) | 8 (0,1) | 9 (15,0) | 13 (0,2) |
| Untersuchungen | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 8 (13,3) | 30 (0,5) |
| Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung | 8 (13,1) | 8 (0,1) | 3 (5,0) | 3 (0,1) |
| SOC, Systemorganklasse [system organ class]; UE, Unerwünschtes Ereignis ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. ^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt. Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.1.1, Tabelle 14.3.1.2.3. | | | | |

Die Rangfolge der häufigsten SOC's ist in beiden Gruppen ähnlich: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Verabreichungsstelle war die häufigste SOC (54/60 [90,0%] Probanden in der Vosoritid-Gruppe versus 50/61 [82,0%] unter Placebo), gefolgt von Infektionen und Infestation (38/60 [63,3%] versus 46/61 [75,4%]), Erkrankungen des Nervensystems (22/60 [36,7%] versus 21/61 [34,4%]), und Magen-Darm-Erkrankungen (20/60 [33,3%] versus 24/61 [39,3%]).

Es gab höhere Ereignisraten in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Verabreichungsstelle (120,8 SUE/Personenjahr unter Vosoritid versus 29,7 SUE/Personenjahr unter Placebo), was auf die Inzidenz von SUE im Zusammenhang mit Reaktionen an der Einstichstelle zurückzuführen ist.

Eine höhere Inzidenz in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo wurde für folgende SOCs beobachtet: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Verabreichungsstelle (90,0% versus 82,0%), Erkrankungen des Nervensystems (36,7% versus 34,4%), Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (26,7% versus 21,3%), Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen (25,0% versus 21,3%), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Erkrankungen (18,3% versus 13,1%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (15,0% versus 13,1%), und Untersuchungen (13,3% versus 4,9%).

Eine höhere Inzidenz in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Vosoritid-Gruppe wurde für folgende SOCs berichtet: Infektionen und Infestation (75,4% versus 63,3%), gastrointestinale Erkrankungen (39,3% versus 33,3%), Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalerkrankungen (26,2% versus 23,3%) und Stoffwechselstörungen (13,1% versus 5,0%).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT

| Bevorzugter Begriff | Placebo (N = 61) | | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) | |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 60,93 | - | 57,99 |
| Probanden mit jeglichen UE | 60 (98,4) | 2121 (34,8) | 59 (98,3) | 7345 (126,7) |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 29 (47,5) | 229 (3,8) | 44 (73,3) | 2280 (39,3) |
| Rötung der Injektionsstelle | 40 (65,6) | 1215 (19,9) | 41 (68,3) | 3987 (68,7) |
| Schwellung der Injektionsstelle | 6 (9,8) | 53 (0,9) | 23 (38,3) | 322 (5,6) |
| Nasopharyngitis | 18 (29,5) | 29 (0,5) | 16 (26,7) | 26 (0,4) |
| Erbrechen | 12 (19,7) | 16 (0,3) | 16 (26,7) | 25 (0,4) |
| Kopfschmerzen | 16 (26,2) | 30 (0,5) | 14 (23,3) | 23 (0,4) |
| Pyrexie | 13 (21,3) | 22 (0,4) | 10 (16,7) | 11 (0,2) |
| Arthralgie | 4 (6,6) | 7 (0,1) | 9 (15,0) | 11 (0,2) |
| Urtikaria an der Injektionsstelle | 2 (3,3) | 5 (0,1) | 8 (13,3) | 71 (1,2) |
| Infektion der oberen Atemwege | 10 (16,4) | 12 (0,2) | 8 (13,3) | 8 (0,1) |
| Blutdruck gesunken | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 7 (11,7) | 10 (0,2) |
| Husten | 8 (13,1) | 10 (0,2) | 7 (11,7) | 8 (0,1) |
| Durchfall | 2 (3,3) | 2 (0,0) | 6 (10,0) | 8 (0,1) |
| Ohrenentzündung | 6 (9,8) | 6 (0,1) | 6 (10,0) | 8 (0,1) |
| Ohrenschmerzen | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 6 (10,0) | 11 (0,2) |
| Influenza | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 6 (10,0) | 8 (0,1) |
| Oropharyngeale Schmerzen | 4 (6,6) | 4 (0,1) | 6 (10,0) | 13 (0,2) |
| Mittelohrentzündung | 6 (9,8) | 9 (0,1) | 6 (10,0) | 7 (0,1) |
| Blutergüsse an der Injektionsstelle | 8 (13,1) | 16 (0,3) | 5 (8,3) | 19 (0,3) |
| Vitamin D-Mangel | 7 (11,5) | 7 (0,1) | 3 (5,0) | 3 (0,1) |

| | | | | |
|---|----------|----------|---------|---------|
| Blutung an der Injektionsstelle | 7 (11,5) | 15 (0,2) | 2 (3,3) | 4 (0,1) |
| n, Anzahl der Probanden; m, Anzahl der Ereignisse; PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; UE, Unerwünschtes Ereignis | | | | |
| ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt. | | | | |
| ^b Expositionsereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt. | | | | |
| Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.2.1, Tabelle 14.3.1.2.2. | | | | |

Die häufigsten UE nach PT mit >20% der Probanden in einer der Behandlungsgruppen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (73,3% für Vosoritid versus 47,5% für Placebo), Erytheme an der Injektionsstelle (68,3% versus 65,6%) und Schwellungen an der Injektionsstelle (38,3% versus 9,8%), Nasopharyngitis (26,7% versus 29,5%), Erbrechen (26,7% vs. 19,7%), Kopfschmerzen (23,3% vs. 26,2%) und Pyrexie (16,7% vs. 21,3%).

In der Vosoritid-Gruppe gab es eine höhere Inzidenz von Erythemen an der Injektionsstelle (68,7 Ereignisse pro Personenjahr), Reaktionen an der Injektionsstelle (39,3 Ereignisse pro Personenjahr) und Schwellungen an der Injektionsstelle (5,6 Ereignisse pro Personenjahr) im Vergleich zu Placebo.

In der Placebo-Gruppe waren die UE mit der größten Inzidenz Erythem an der Injektionsstelle (19,9 Ereignisse pro Personenjahr) und Reaktion an der Injektionsstelle (3,8 Ereignisse pro Personenjahr), ähnlich wie in der Vosoritid Gruppe.

Die übrigen UE hatten Ereignisraten von <2 Ereignissen pro Personenjahr.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse (AESI) der Studie BMN 111-301 (Sicherheitspopulation) – RCT

| UE Kategorie | Placebo (N = 61) | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) |
|--|---------------------|--------------------------------|
| Probanden mit jeglichen UE von Interesse/besonderem Interesse (%) ^a | | |
| Reaktionen an der Injektionsstelle | 50 (82,0) | 51 (85,0) |
| Blutdruckabfall ^b | 3 (4,9) | 8 (13,3) |
| Änderung der Herzfrequenz | 0 | 0 |
| Hypersensitivität (SMQ Enge Begriffe) | 7 (11,5) | 16 (26,7) |
| Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen | 0 | 0 |
| Epiphysenlösung des Femurkopfs | 0 | 0 |
| Frakturen | 0 | 1 (1,7) |
| SMQ, Standard MedDRA Query; UE, Unerwünschtes Ereignis | | |
| ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. | | |

^b Enthaltene PTs für Blutdruckabfall: blood pressure ambulatory decreased, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure orthostatic decreased, blood pressure systolic decreased, blood pressure systolic inspiratory decreased, diastolic hypotension, hypotension, and orthostatic hypotension. Hinweis: Tabelle 14.3.1.1 listet dies als "Hypotension".
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.1.1, Tabelle 14.3.1.1.

Zu den während der Studie gemeldeten UE von Interesse (UEI) gehörten Reaktionen an der Einstichstelle (50 [82,0%] Probanden in der Placebo-Gruppe und 51 [85,0%] Probanden in der Vosoritid-Gruppe), Blutdruckabfälle (3 [4,9%] und 8 [13,3%]), und Hypersensitivität (7 [11,5%] und 16 [26,7%]). Änderung der Herzfrequenz sowie wurde in keiner der Behandlungsgruppen berichtet.

Zu den UE von besonderem Interesse (UESI) gehörten Frakturen (0 in der Placebo-Gruppe und 1 [1,7%] in der Vosoritid-Gruppe). Epiphysenlösung des Femurkopfs sowie Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen wurde in keiner der Behandlungsgruppen berichtet.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Reaktionen an der Einstichstelle (Sicherheitspopulation) – RCT

| Bevorzugter Begriff | Placebo (N = 61) | | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) | |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 60,93 | - | 57,99 |
| Probanden mit jeglichem Symptom einer Reaktion an der Injektionsstelle | 50 (82,0) | 2032 (33,4) | 51 (85,0) | 9286 (160,1) |
| Erythem an der Injektionsstelle | 42 (68,9) | 1403 (23,0) | 45 (75,0) | 6065 (104,6) |
| Schwellung der Injektionsstelle | 18 (29,5) | 134 (2,2) | 32 (53,3) | 1572 (27,1) |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 6 (9,8) | 14 (0,2) | 19 (31,7) | 438 (7,6) |
| Urtikaria an der Injektionsstelle | 6 (9,8) | 56 (0,9) | 15 (25,0) | 443 (7,6) |
| Blutergüsse an der Injektionsstelle | 15 (24,6) | 27 (0,4) | 9 (15,0) | 32 (0,6) |
| Masse an der Injektionsstelle | 2 (3,3) | 2 (0,0) | 8 (13,3) | 176 (3,0) |
| Juckreiz an der Injektionsstelle | 6 (9,8) | 154 (2,5) | 7 (11,7) | 340 (5,9) |
| Hautausschlag an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 6 (10,0) | 8 (0,1) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 9 (14,8) | 166 (2,7) | 5 (8,3) | 150 (2,6) |
| Blutung an der Injektionsstelle | 12 (19,7) | 30 (0,5) | 3 (5,0) | 10 (0,2) |
| Verhärtung der Injektionsstelle | 0 | 0 | 3 (5,0) | 7 (0,1) |
| Entzündung der Injektionsstelle | 1 (1,6) | 22 (0,4) | 3 (5,0) | 6 (0,1) |
| Bläschen an der Injektionsstelle | 3 (4,9) | 15 (0,2) | 3 (5,0) | 31 (0,5) |
| Verfärbung der Injektionsstelle | 4 (6,6) | 5 (0,1) | 2 (3,3) | 4 (0,1) |
| Unbehagen an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Hämatom an der Injektionsstelle | 1 (1,6) | 3 (0,0) | 1 (1,7) | 1 (0,0) |

| | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|
| Ödem an der Injektionsstelle | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 1 (1,7) | 2 (0,0) |
| PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; UE, Unerwünschtes Ereignis ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt. ^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt. Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.5.1.1, Tabelle 14.3.1.7.8. | | | | |

Eine ähnliche Anzahl von Probanden in beiden Gruppen hatten eine Reaktion an der Injektionsstelle, jedoch war die Anzahl der Ereignisse pro Proband in der Vosoritid-Gruppe größer: 50/61 (82,0%) Probanden hatten 2032 Ereignisse während in der Placebogruppe 51/60 (85,0 %) Probanden 9286 Ereignisse hatten.

Die häufigsten Symptome in der Vosoritid-Gruppe waren Erytheme an der Injektionsstelle, Schwellungen an der Injektionsstelle und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Alle Ereignisse waren vorübergehend, nicht schwerwiegend und die meisten klangen ohne medizinische Intervention ab. Die mittlere (SD) Dauer der Ereignisse lag bei 92,1 (623,5) Minuten in der Vosoritid-Gruppe (Median 35 Minuten) und 117,4 (823,9) Minuten in der Placebo-Gruppe (Median 24 Minuten),

Bei der Mehrzahl der Ereignisse (99,8% unter Vosoritid und 100% unter Placebo) wurde die Dosis nicht unterbrochen. Kein Proband brach die Behandlung aufgrund von Ereignissen an der Injektionsstelle ab. Nur ein Proband (in der Vosoritid-Gruppe) benötigte eine Begleitmedikation für drei Ereignisse (Diphenhydramin, Hydrochlorid, Cetirizinhydrochlorid und Zinkoxid). Alle Reaktionen waren CTCAE Grad 1 (leicht) mit Ausnahme von 5 Ereignissen bei 2 Probanden mit Grad 2. Es wurden keine Ereignisse vom Grad 3 oder höher berichtet.

Die Mehrzahl der Ereignisse klang innerhalb von < 24 Stunden ab. Es gab insgesamt 35 Ereignisse in der Vosoritid-Gruppe und 23 in der Placebo-Gruppe, die >24 Stunden andauerten. Zu den Ereignissen, die >24 Stunden andauerten, gehörten Reaktionen an der Injektionsstelle (15 Ereignisse in der Vosoritidgruppe und 6 Ereignisse in der Placebogruppe), Blutergüsse an der Injektionsstelle (15 bzw. 10 Ereignisse), Erytheme an der Injektionsstelle (4 Ereignisse in beiden Gruppen), Schwellungen an der Injektionsstelle (1 Ereignis in der Vosoritid-Gruppe), Verfärbung der Injektionsstelle (2 Ereignisse in der Placebogruppe) und Blutungen an der Injektionsstelle (1 Ereignis in der Placebogruppe).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Blutdrucksenkung (Sicherheitspopulation) – RCT

| Bevorzugter Begriff | Placebo (N = 61) | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|
|---------------------|---------------------|--------------------------------|

| | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 60,93 | - | 57,99 |
| Probanden mit jeglicher Art von Blutdruckabfall UE^c | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 8 (13,3) | 11 (0,2) |
| Blutdruck gesunken | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 7 (11,7) | 10 (0,2) |
| Hypotonie | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) |

PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; UE, Unerwünschtes Ereignis
a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt.
B Expositionsereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.
C Eingeschlossene PTs für Blutdrucksabfall: blood pressure ambulatory decreased, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure orthostatic decreased, blood pressure systolic decreased, blood pressure systolic inspiratory decreased, diastolic hypotension, hypotension, and orthostatic hypotension. Hinweis: In Tabelle 14.3.1.7.2 wird dies als „Hypotension“ aufgeführt.
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.5.2.1, Tabelle 14.3.1.7.2.

Aufgrund der biologischen Effekte von CNP auf den Gefäßtonus wurden Blutdruck und Pulsfrequenz häufig überwacht; während der ersten Studienbesuche, während der ersten drei Behandlungstage zwei Stunden lang nach der Einnahme und bei den folgenden Besuchen eine Stunde lang. Die Prüfer berichteten nach eigenem klinischem Ermessen alle mit Blutdruckabfall zusammenhängenden UE unter Verwendung von NCI CTCAE, die keine numerischen Werte für den Blutdruckabfall vorgeben, die als UE qualifizieren würden.

Nur 2 PTs (Blutdruck gesunken und Hypotension) wurden abgerufen und umfassten insgesamt 11 Ereignisse von Blutdruckabfall bei 8 (13,3%) Probanden in der Vosoritid-Gruppe gegenüber 3 Ereignissen bei 3 (4,9%) Probanden in der Placebogruppe. Die Ereignisse waren alle asymptomatisch, mit Ausnahme eines Ereignisses, bei dem ein Blutdruckabfall mit den Symptomen Schwindel, Blässe und Übelkeit/Erbrechen verbunden war, die in der Vosoritid-Gruppe auftraten und ohne medizinische Intervention abklangen.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Hypersensitivität (Sicherheitspopulation) – RCT

| Bevorzugter Begriff | Placebo (N = 61) | | 15 µg/kg Vosoritid (N = 60) | |
|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignis Rate m (rate) ^b |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 60,93 | - | 57,99 |
| Probanden mit jeglicher Überempfindlichkeit (SMQ enge Begriffe) | 7 (11,5) | 13 (0,2) | 16 (26,7) | 81 (1,4) |
| Urtikaria an der Injektionsstelle | 2 (3,3) | 5 (0,1) | 8 (13,3) | 71 (1,2) |
| Hautausschlag an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 3 (5,0) | 5 (0,1) |
| Allergische Dermatitis | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) |

| | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
| Medikamentenausbruch | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Schwellung der Lippen | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Ausschlag | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Juckender Ausschlag | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Atopische Dermatitis | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 0 | 0 |
| Kontakt-Dermatitis | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 0 | 0 |
| Überempfindlichkeit | 1 (1,6) | 4 (0,1) | 0 | 0 |
| Allergische Rhinitis | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 0 | 0 |

PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; SMQ, Standardised MedDRA query; UE, Unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardised MedDRA query

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt.

^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.5.3.1, Tabelle 14.3.1.7.4.

Die Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen war in der Vosoritid-Gruppe höher (16/60 [26,7%] Probanden) im Vergleich zu Placebo (7/61 [11,5%] Probanden). Dies war bedingt durch eine höhere Anzahl von Ereignissen von Urtikaria an der Injektionsstelle in der Vosoritid-Gruppe. Mit Ausnahme von 2 Ereignissen von Urtikaria an der Injektionsstelle bei einem Probanden mit Vosoritid, waren alle anderen Hypersensitivitätsreaktionen vom Schweregrad 1 (leicht). Während der Studie wurden keine Ereignisse des Grades 3 oder höher berichtet und bei keinem Probanden traten Ereignisse auf, die die NIAID/FAAN (National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) and the Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN)-Kriterine für Anaphylaxie erfüllten.

Der häufigste PT unter Überempfindlichkeit (SMQ enge Begriffe) war Urtikaria an der Injektionsstelle (8 [13,3%] Probanden mit 71 Ereignissen in der Vosoritid-Gruppe und 2 [3,3%] Probanden mit 5 Ereignissen in der Placebogruppe), gefolgt von Hautausschlag an der Injektionsstelle (3 [5,0%] Probanden mit 5 Ereignissen in der Vosoritid-Gruppe).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206 – RCT

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erklärung oben) |
|-------------|--|
| BMN 111-206 | Nicht zutreffend |

Resultate für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse liegen zum Stichtag 12. September 2019 erst für 8 Sentinel- und 36 der 70 geplanten randomisierten Patienten vor. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der randomisierten Studie BMN 111-206 kann deshalb an dieser Stelle (d.h. für RCT) nicht erfolgen. Da es sich bei Vosoritid um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, werden die Daten in Übereinstimmung mit den Vorgaben des G-BA in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-79 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-301

| Subgruppe | Effektivität | | |
|---|--------------|------------------------------|---|
| | Endpunkt AGV | Endpunkt z-Score Körpergröße | Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment |
| Geschlecht (Männlich, Weiblich) | x | x | x |
| Alter bei Studienbeginn (2 bis 5*, ≥5 bis <8, ≥8 bis <11, ≥11 bis <15, ≥15 bis <18 Jahre) | x | x | x |
| Tanner stage bei Studienbeginn (I, >I) | x | x | x |
| Stratum (Männlich Tanner Stage I, Weiblich Tanner Stage I, Männlich Tanner Stage >I, Weiblich Tanner Stage >I) | x | x | x |
| z-Score für die Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6, > -6 bis ≤ -5, > -5 bis ≤ -4, > -4) | x | x | x |
| Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn | x | x | x |

| | | | |
|--|---|---|---|
| (≤ 3.5 , >3.5 bis ≤ 4.5 , >4.5 cm/Jahr) | | | |
| Ethnie (Weiß, nicht-weiß) | x | x | x |
| Region (Nordamerika, Europa, Japan, Rest der Welt) | x | x | x |
| AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity] | | | |

Um die Beständigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid auf die Veränderung von AGV gegenüber Baseline in Woche 52 zu untersuchen, wurden vordefinierte Subgruppenanalysen durchgeführt, bei denen das in den primären Analysen verwendete ANCOVA-Modell auf die folgenden Subgruppen angewendet wurde: Geschlecht, Altersgruppe, Tanner-Stadium, Strata, z-Score der Ausgangshöhe und AGV an Baseline.

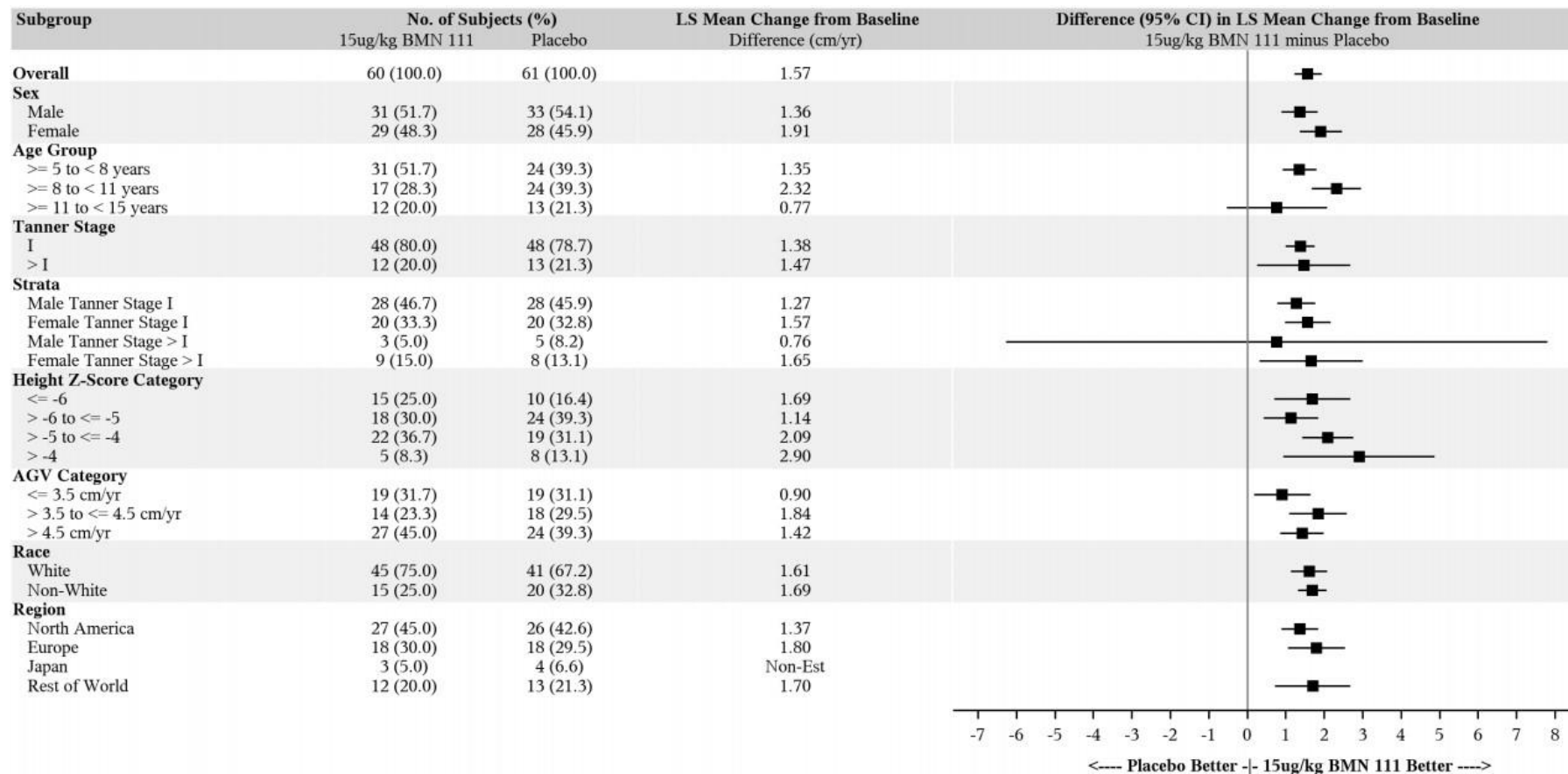
Stellen Sie anschließend die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Differenz zwischen LS-Mean der Behandlungsgruppen innerhalb dieser Untergruppen (geschätzt als Vosoritid – Placebo) und das 95%-KI für die Behandlungsdifferenz in Woche 52 sind in Abbildung 4-10- Abbildung 4-12 dargestellt.

Im Allgemeinen wurde ein konsistenter Behandlungseffekt zu Gunsten von Vosoritid in allen Subgruppen mit überlappenden 95% KIs beobachtet, mit Ausnahme des Tanner-Stadiums $>I$. Basierend auf dem ANCOVA-Modell gab es keinen Hinweis auf einen Unterschied bei dem z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid und Placebo in der Subgruppe der Probanden mit Tanner-Stadium $>I$. Dies steht im Gegensatz zu dem klaren Behandlungseffekt zugunsten von Vosoritid, der bei der Veränderung der AGV zu Baseline in dieser Subgruppe beobachtet wurde.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 4-10 Forest Plot der Differenz der mittleren Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 gegenüber Baseline nach Subgruppe (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT

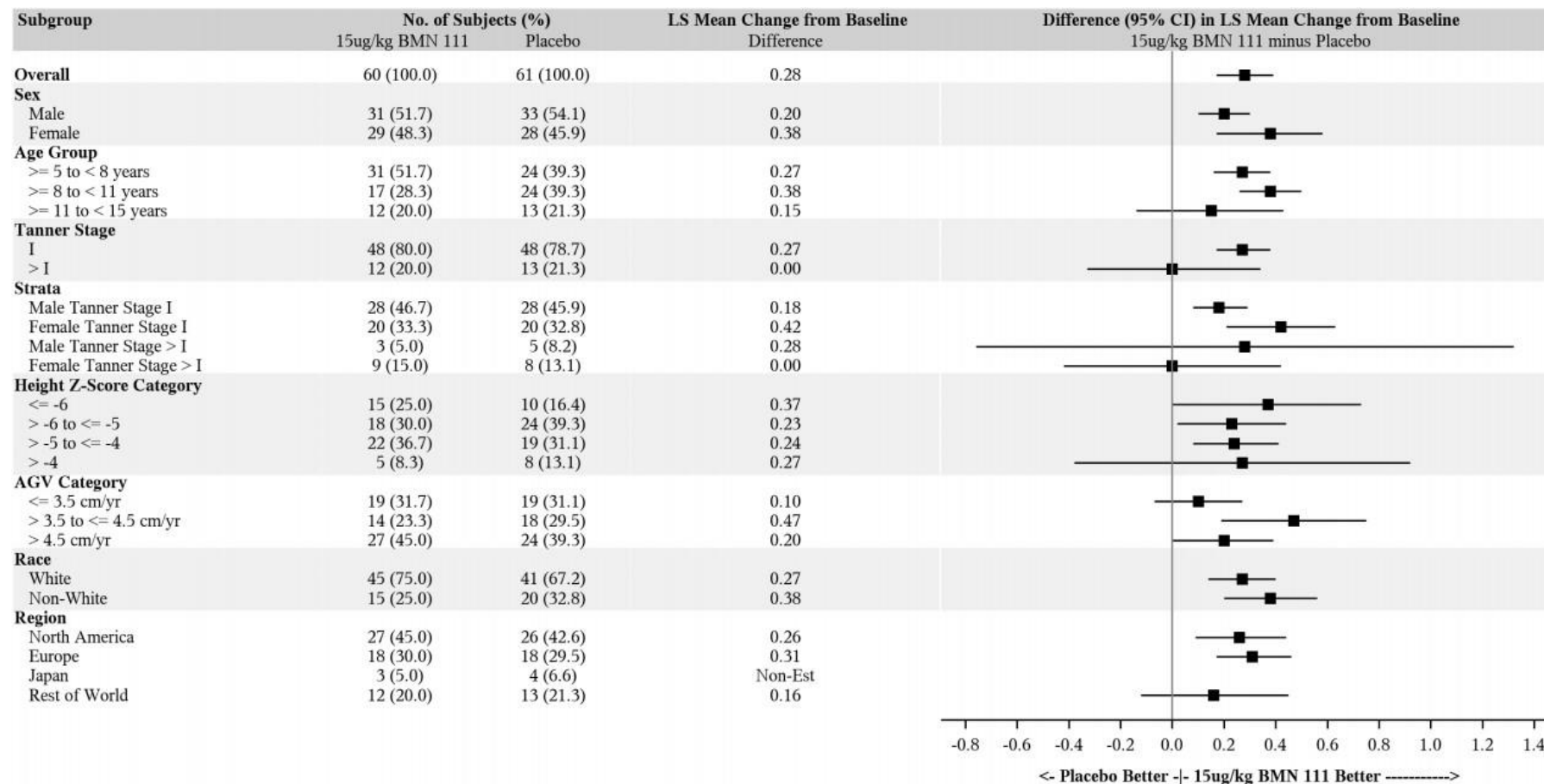


CI, Konfidenzintervall [confidence interval]; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Non-Est, non-estimable,

Quelle: Ad hoc Analyses BMN 111-301 ISS ISE Abbildung 14.2.10.1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

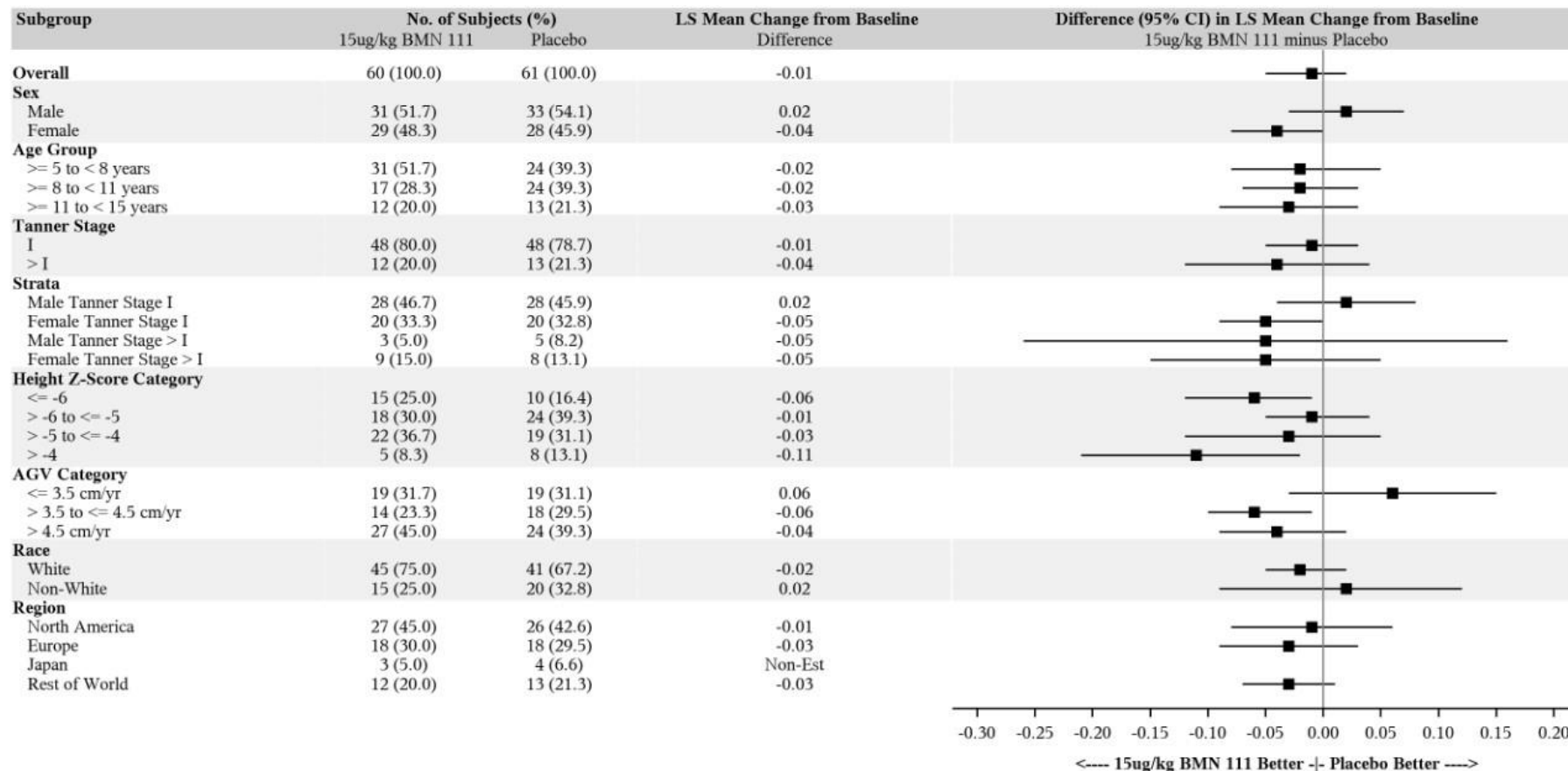
Abbildung 4-11 Forest Plot der Differenz der mittleren Veränderung des z-Scores für die Körpergröße in Woche 52 gegenüber Baseline nach Untergruppe (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT



CI, Konfidenzintervall [confidence interval]; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Non-Est, non-estimable, Quelle: Ad hoc Analyses BMN 111-301 ISS ISE Abbildung 14.2.10.2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildung 4-12 Forest Plot der Differenz der mittleren Veränderung gegenüber Baseline im Verhältnis von oberen zu unteren Körpersegmenten in Woche 52 nach Untergruppe (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; CI, Konfidenzintervall [confidence interval]; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Non-Est, non-estimable, Quelle: Ad hoc Analyses BMN 111-301 ISS ISE Abbildung 14.2.10.3

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Subgruppenanalysen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studien | BMN 111-301 | BMN 111-206 | BMN 111-209 |
|------------------------------|--|--|-----------------------|
| Publikationen / Konferenzen | Savarirayan 2020 [30], Savarirayan 2020 [31], Savarirayan 2020 [35], Savarirayan 2021 [36], Polgreen 2020 [33] | Nicht zutreffend | Savarirayan 2021 [32] |
| Studienberichte und Analysen | CSR BMN 111-301 Final [52] Data Monitoring Committee Charter BMN 111-301 and BMN 111-302 [59] Adhoc Analyses for subgroups (race/regions)[60-62] | CSR BMN 111-206_208 Interim [53] SAP BMN 111-206_208 [63] | Nicht zutreffend |

| | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| Studienregistereinträge | NCT 03197766 [38] WHO: NCT 03197766 [39] EudraCT: 2015-003836-11 [40] AMICE: 2015-003836-11 [41] WHO : 2015-003836-11 [42] JPRN-JapicCTI-184167 [43] | NCT 03583697 [44] WHO: NCT 03583697 [45] EudraCT: 2016-003826-18 [46] WHO: 2016-003826-18 [47] | NCT 04554940 [48] WHO: NCT 04554940 [49] EudraCT: 2020-001055-40 [50] WHO: 2020-001055-40 [51] |
|-------------------------|---|---|---|

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | Ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | <Studie 1> | • | | • | • |
| 2 | <Studie 2> | • | | • | |
| | <Studie 3> | • | | • | |
| 1 | <Studie 4> | | • | • | • |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.34.3.2.3.1.9.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.34.3.2.3.1.9.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|-------------|----------------------------|-------------------|--|---|--|
| BMN 111-302 | ja | ja | laufend | 12/2017 – voraussichtlich 12/2024 Dauer: Erreichen der annähernd finalen Erwachsenengröße oder 5 Jahre Datenschnitte 31. Oktober 2019 und 02. November 2020 | Vosoritid 15 µg/kg |
| BMN 111-202 | ja | ja | abgeschlossen | 01/2014 – 10/2017 Dauer: 6 Monate (Optional 18 Monate) | Vosoritid 2.5 µg/kg Vosoritid 7.5 µg/kg Vosoritid 15 µg/kg Vosoritid 30 µg/kg |
| BMN 111-205 | ja | ja | laufend | Beginn: 01/2016 Dauer: Erreichen der annähernd finalen Erwachsenengröße oder 5 Jahre Datenschnitt 20. November 2019 | Vosoritid 15 µg/kg |
| BMN 111-208 | nein | ja | laufend | 06/2019 Dauer: Erreichen der annähernd finalen Erwachsenengröße | Vosoritid 15 µg/kg |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-89 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 05. August 2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-89 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|--|
| BMN 111-208 | Die Studie BMN 111-208 ist noch in der Rekrutierungsphase. |

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

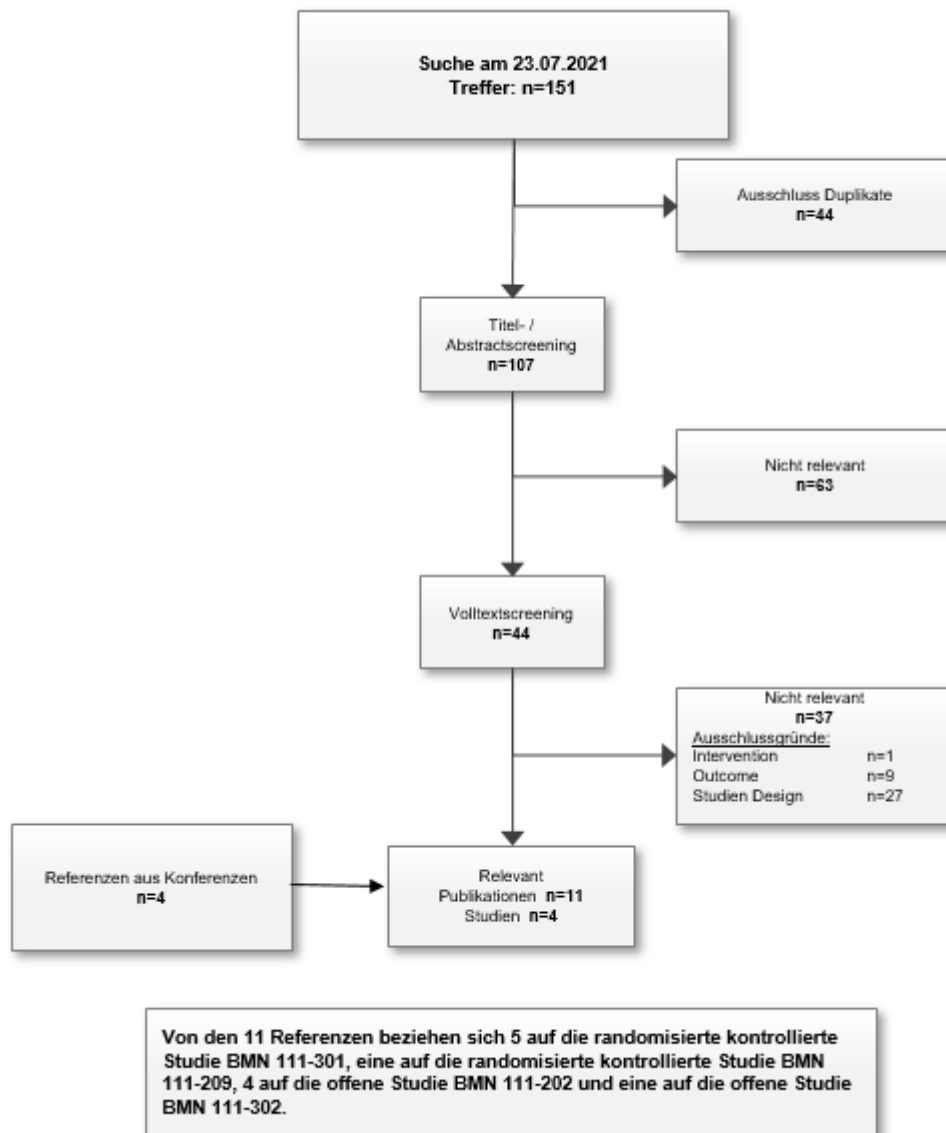


Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Suche auf der OVID-Plattform in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) nach Publikationen zu Studien des zu bewertenden Arzneimittels wurde am 23. Juli 2021 durchgeführt.

Insgesamt wurden 151 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 44 Dubletten verblieben 107 Treffer zur weiteren Selektion anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im ersten Schritt wurden die Titel und sofern vorhanden Abstracts auf Relevanz überprüft und 63 wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Die 44 verbliebenen Treffer wurden im Volltext gesichtet.

Nach dem Volltextscreening entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden sieben Publikationen und 4 Konferenzabstracts eingeschlossen: Irving 2015 [27], Irving 2018 [28], Savarirayan 2019 [29], Savarirayan 2020 [30], Savarirayan 2020 [31], Savarirayan 2021 [32], Polgreen 2020 [33], Hoover-Fong 2021 [34], Savarirayan 2020 [35], Savarirayan 2021 [36], BioMarin Investors 2021 [37]. Darunter sind 5 dem Kapitel weitere Untersuchungen zuzuordnen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-89) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-91: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-------------|---|---|---|--|
| BMN 111-302 | NCT 03424018 [64, 65] EudraCT: 2017-002404-28 [66, 67] | ja | ja | Laufend |
| BMN 111-202 | NCT 02055157 [68, 69][68, 69][68, 69][68, 69][68, 69]NCT 02055157 [68, 69] EudraCT: 2013-004137-32 [70] | ja | nein | Laufend |
| BMN 111-205 | NCT 02724228 [71] EudraCT: 2015-004004-30 [72] | ja | nein | Laufend |
| BMN 111-208 | NCT 03989947 [73, 74] EudraCT: 2018-004364-6 [75, 76][75, 76][75, 76][75, 76][75, 76][75, 76]EudraCT: 2018-004364-6 [75, 76] | ja | nein | Laufend |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-91 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP, AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data am 23. Juli 2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-89) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-92: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|--|
| Es wurde keine relevante Studie/Quelle identifiziert Stand 4.08.2021 | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-92 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 4.08.2021 durchgeführt. Durch die Sichtung der Internet-Seite des G-BA wurde kein Nutzendossier zu Vosoritid identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-93: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| BMN 111-302 | ja | ja | nein | ja [77-79] | ja [64-67] | ja [37] |
| BMN 111-202 | ja | ja | nein | ja [80] | ja [68-70] | ja [27-29, 34] |
| BMN 111-205 ^f | ja | ja | nein | ja [81, 82] | ja [71, 72] | nein |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> | | | | | | |

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------|--|--|--|---|---|--|
| BMN 111-302 | Offene Phase 3-Langzeit-Erweiterungsstudie | Kinder mit ACH (5 bis <18 Jahre), die eine 1-jährige Behandlung in der Studie BMN 111-301 abgeschlossen hatten | Vosoritid 15 µg/kg | Mindestens 5 Jahre oder bis zum Erreichen der NFAH (near-final adult height; der nahezu endgültigen Erwachsenengröße) Datenschnitt: 02. November 2020 Datenschnitt für Endpunkte Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten, Lebensqualität (PedsQL™, QoLISSY®) und Funktionelle Unabhängigkeit: 31. Oktober 2019 | 24 Zentren in 7 Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) 12/2017 – laufend | Primäre Endpunkte: AGV z-Score Körpergröße Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) Sekundäre Endpunkte: Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten Lebensqualität (PedsQL™, QoLISSY) Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM®) |
| BMN 111-202 | Offene Phase 2-Dosiseskalationsstudie | Kinder mit ACH (5 bis 14 Jahre) | Vosoritid Kohorte 1: 2,5 µg/kg (n=8) Kohorte 2: 7,5 µg/kg (n=8) Kohorte 3: 15,0 µg/kg (n=10) Kohorte 4: 30,0 µg/kg (n=9) | 6 Monate Dosisfindung, anschließend 18 Monate optionale Verlängerung (mit initialer oder erhöhter Dosis), insgesamt 24 Monate | 9 Zentren in 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich) 01/2014 – 10/2017 | Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Endpunkte: AGV Wachstumsparameter Körperproportionsverhältnis [nach 6 Monaten und insgesamt 24 Monaten] |

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | | |
|-------------|------------------------------------|--|--|--|---|---|
| BMN 111-205 | Offene Verlängerungs- studie | Kinder mit ACH, die die Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben | Vosoritid Kohorte 1 (n=6) Kohorte 2 (n=6) Kohorte 3 (n=10) Kohorte 4 (n=8) | 2 Jahre Studie BMN 111-202, gefolgt von Langzeitbehandlung in BMN 111-205, bis zum Erreichen der NFAH (near-final adult height; der nahezu endgültigen Erwachsenengröße) oder 5 Jahre, falls NFAH früher eintritt Datenschnitt: 20. November 2019 | 9 Zentren in 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich) 01/2016 – laufend | Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Endpunkte: AGV Wachstumsparameter Körperproportionsverhältnis |
|-------------|------------------------------------|--|--|--|---|---|

Tabelle 4-95: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

| Studie | Vosoritid | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i> |
|-------------|--|--|
| BMN 111-302 | 15 µg/kg Vosoritid Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen den vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch, Gesäß) | Keine Vorbehandlung. Verabreichung möglichst zur selben Tageszeit. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 240 bis 300 ml Flüssigkeit trinken (z. B. Wasser, Milch, Saft). |
| BMN 111-202 | 6-Monate: Kohorte 1: 2,5 µg/kg Vosoritid Kohorte 2: 7,5 µg/kg Vosoritid Kohorte 3: 15,0 µg/kg Vosoritid Kohorte 4: 30,0 µg/kg Vosoritid Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen den vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch, Gesäß) 18 Monate Verlängerung: gleiche Dosis wie im 6-Monats- Zeitraum oder Dosistitration auf 7,5 und 15 µg/kg Vosoritid (Kohorten 1 und 2) | Keine Vorbehandlung. Vosoritid wurde morgens verabreicht. Die Probanden sollten ein angemessenes Frühstück einnehmen. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 250 ml Flüssigkeit (z. B. Wasser, Milch, Saft usw.) trinken. |
| BMN 111-205 | Alle Probanden in BMN 111-205 erhielten weiterhin die dieselbe Dosis Vosoritid, die sie beim Abschluss der Studie BMN 111- 202 erhalten hatten. Die Probanden wurden den Kohorten sequenziell zugewiesen. Kohorte 4: ab Woche 182 für Probanden mit 30 µg/kg Dosisreduktion auf 15 µg/kg | Keine Vorbehandlung. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 250 ml Flüssigkeit trinken (z. B. Wasser, Milch, Saft). Wenn eine kürzlich aufgetretene akute Erkrankung mit Volumendepletion (z. B. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) vor der Verabreichung des Studienmedikaments nicht vollständig abgeklungen war, sollte das Studienmedikament vorübergehend unterbrochen werden, bis sich der Hydratationsstatus verbessert hatte. |

Studie BMN 111-302

Tabelle 4-96: Demografische Daten an Tag 1 der aktiven Studienmedikation der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Merkmal | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Gesamt (N=119) |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|

| Alter an Tag 1 (Jahre) | | | |
|---|--------------|-------------|-------------|
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 10,07 (2,48) | 8,26 (2,42) | 9,18 (2,60) |
| Median | 10,29 | 7,59 | 9,22 |
| Min; Max | 6,1; 15,9 | 5,1; 13,1 | 5,1; 15,9 |
| Alter an Tag 1, n (%)^a | | | |
| ≥ 5 bis < 8 Jahre | 15 (24,6) | 31 (53,4) | 46 (38,7) |
| ≥ 8 bis < 11 Jahre | 21 (34,4) | 16 (27,6) | 37 (31,1) |
| ≥ 11 bis < 15 Jahre | 24 (39,3) | 11 (19,0) | 35 (29,4) |
| ≥ 15 bis < 18 Jahre | 1 (1,6) | 0 | 1 (0,8) |
| Geschlecht, n (%)^a | | | |
| Männlich | 33 (54,1) | 30 (51,7) | 63 (52,9) |
| Weiblich | 28 (45,9) | 28 (48,3) | 56 (47,1) |
| Ethnie, n (%)^a | | | |
| Weiß | 41 (67,2) | 44 (75,9) | 85 (71,4) |
| Asiatisch | 12 (19,7) | 9 (15,5) | 21 (17,6) |
| Andere | 8 (13,1) | 7 (12,1) | 15 (12,6) |
| Japanisch | 4 (6,6) | 2 (3,4) | 6 (5,0) |
| Mehrfach | 6 (9,8) | 2 (3,4) | 8 (6,7) |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 2 (3,3) | 3 (5,2) | 5 (4,2) |
| Ethnizität, n (%)^a | | | |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 54 (88,5) | 57 (98,3) | 111 (93,3) |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 7 (11,5) | 1 (1,7) | 8 (6,7) |
| Max, Maximum; Min, Minimum; plc, Placebo; vos, Vosoritid; SD, Standardabweichung [standard deviation]. | | | |
| ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. | | | |
| Tag 1 ist der Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments. | | | |
| Quelle: CSR BMN 111-302 vom 17.Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 10.2.1.1, Tabelle 14.1.6. | | | |

Tabelle 4-97: Baseline Charakteristika an Tag 1 des aktiven Studienmedikaments der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Merkmal | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Gesamt (N=119) |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Tanner Stadium^a, n (%)^b | | | |
| I | 42 (68,9) | 47 (81,0) | 89 (74,8) |
| > I | 18 (29,5) | 11 (19,0) | 29 (24,4) |
| Nicht erhoben | 1 (1,6) | 0 | 1 (0,8) |
| Gewicht (kg) | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 27,53 (9,92) | 22,73 (8,02) | 25,19 (9,32) |
| Median | 26,00 | 21,15 | 24,00 |
| Min; Max | 13,0; 74,5 | 13,6; 53,0 | 13,0; 74,5 |
| Gewichts z-Score | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | -1,59 (1,51) | -1,48 (1,17) | -1,54 (1,35) |
| Median | -1,74 | -1,27 | -1,41 |
| Min; Max | -5,3; 2,4 | -4,8; 1,6 | -5,3; 2,4 |

| BMI (kg/m²) | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 23,52 (5,90) | 22,09 (3,29) | 22,82 (4,84) |
| Median | 22,55 | 21,56 | 22,04 |
| Min; Max | 16,8; 61,0 | 17,7; 34,6 | 16,8; 61,0 |
| BMI z-Score | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 1,65 (0,58) | 1,86 (0,61) | 1,75 (0,60) |
| Median | 1,72 | 1,90 | 1,81 |
| Min; Max | -0,4; 3,1 | 0,2; 3,2 | -0,4; 3,2 |
| BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; plc, Placebo; vos, Vosoritid; SD, Standardabweichung [standard deviation]. ^a Das Tanner-Stadium (I, >I) wird anhand des Tanner-Stadiums der Genitalien und der Brust für Männer bzw. Frauen bestimmt. ^b Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Tag 1 ist der Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments entweder in Studie BMN 111-301 oder in Studie BMN 111-302. Quelle: CSR BMN 111-302 vom 17.Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 10.2.2.1.1, Tabelle 14.1.7.1. | | | |

Tabelle 4-98: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Wachstumsmessung (Einheit) | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Gesamt (N=119) |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| AGV (cm/Jahr) | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 3,77 (1,29) | 4,26 (1,54) | 4,01 (1,43) |
| Median | 3,73 | 4,14 | 3,97 |
| Min; Max | 0,8; 7,0 | -0,1; 6,9 | -0,1; 7,0 |
| z-Score Körpergröße | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | -5,14 (1,09) | -5,09 (1,11) | -5,12 (1,09) |
| Median | -5,11 | -5,12 | -5,11 |
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,7; -1,1 | -7,8; -1,1 |
| Stehhöhe (cm) | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 106,87 (10,84) | 100,10 (12,08) | 103,57 (11,91) |
| Median | 108,07 | 98,40 | 103,47 |
| Min; Max | 84,9; 134,0 | 80,1; 136,8 | 80,1; 136,8 |
| Sitzhöhe (cm) | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 70,75 (6,10) | 66,16 (6,26) | 68,51 (6,57) |
| Median | 71,47 | 65,17 | 69,10 |
| Min; Max | 58,3; 83,9 | 55,5; 80,5 | 55,5; 83,9 |
| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 1,98 (0,18) | 1,98 (0,20) | 1,98 (0,19) |
| Median | 1,96 | 2,01 | 1,99 |
| Min; Max | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 | 1,3; 2,4 |

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; Max, Maximum; Min, Minimum; plc, Placebo; SD, Standardabweichung [standard deviation]; vos, Vosoritid

Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.

Baseline AGV wurde definiert als $[(\text{Größe bei Post-Baseline Besuch} - \text{Größe an Baseline}) / (\text{Datum des Post-Baseline Besuchs} - \text{Datum Baseline Untersuchung})] \times 365,25$.

z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.

Quelle: CSR BMN 111-302 vom 17.Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 10.2.2.1, Tabelle 14.1.7.2

Studie BMN 111-202

Tabelle 4-99: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Merkmal | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Alter bei Screening (Jahre) | | | | | |
| n | 8 | 8 | 10 | 9 | 35 |
| Mean (SD) | 7,3 (1,58) | 8,3 (2,19) | 8,0 (1,63) | 6,9 (1,17) | 7,6 (1,68) |
| Median | 7,0 | 9,5 | 8,0 | 7,0 | 7,0 |
| Min; Max | 5; 10 | 5; 10 | 6; 11 | 5; 8 | 5; 11 |
| >=5 bis <8 Jahre | 6 (75,0%) | 3 (37,5%) | 4 (40,0%) | 5 (55,6%) | 18 (51,4%) |
| >=8 bis <10 Jahre | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 4 (40,0%) | 4 (44,4%) | 10 (28,6%) |
| >=10 bis <=14 Jahre | 1 (12,5%) | 4 (50,0%) | 2 (20,0%) | 0 | 7 (20,0%) |
| Geschlecht | | | | | |
| Weiblich | 5 (62,5%) | 3 (37,5%) | 6 (60,0%) | 5 (55,6%) | 19 (54,3%) |
| Männlich | 3 (37,5%) | 5 (62,5%) | 4 (40,0%) | 4 (44,4%) | 16 (45,7%) |
| Ethnizität | | | | | |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 9 (90,0%) | 7 (77,8%) | 32 (91,4%) |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 0 | 0 | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 2 (5,7%) |
| Nicht berichtet | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) | 1 (2,9%) |
| Ethnie | | | | | |
| Weiß | 7 (87,5%) | 6 (75,0%) | 5 (50,0%) | 6 (66,7%) | 24 (68,6%) |
| Asiatisch | 0 | 1 (12,5%) | 3 (30,0%) | 3 (33,3%) | 7 (20,0%) |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 1 (12,5%) | 0 | 1 (10,0%) | 0 | 2 (5,7%) |
| Andere | 0 | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 0 | 2 (5,7%) |
| Schambehaarung Tanner Stadium (Weiblich und Männlich) | | | | | |
| I | 7 (87,5%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 34 (97,1%) |
| Nicht berichtet* | 1 (12,5%) | 0 | 0 | 0 | 1 (2,9%) |
| Brust Tanner Stadium (Nur weiblich) | | | | | |
| I | 5 (100,0%) | 3 (100,0%) | 6 (100,0%) | 5 (100,0%) | 19 (100,0%) |

| Geschlechtsorgane Tanner Stadium (Nur männlich) | | | | | |
|--|-----------|------------|------------|------------|------------|
| I | 2 (66,7%) | 5 (100,0%) | 4 (100,0%) | 4 (100,0%) | 15 (93,8%) |
| Nicht berichtet | 1 (33,3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (6,3%) |

Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]
Der prozentuale Anteil des Tanner-Stadiums der Brust wird auf Grundlage der Anzahl der weiblichen Probanden berechnet.
Der prozentuale Anteil der Genitalien im Tanner-Stadium wird auf Grundlage der Anzahl der männlichen Probanden berechnet.
* Diese Person wurde mit 18 Monaten als Tanner 1 eingestuft, war also bei Studienbeginn Tanner 1.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.2.1.

Tabelle 4-100: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Maßnahmen Besuch Statik | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Alle Kohorten (N=34) |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Stehhöhe (cm) | | | | | |
| n | 8 | 8 | 10 | 8 | 34 |
| Mean (SD) | 96,04 (3,415) | 101,32 (7,627) | 104,61 (8,752) | 97,70 (6,932) | 100,19 (7,602) |
| Median | 96,13 | 100,60 | 103,95 | 99,15 | 100,53 |
| 25., 75. Perzentile | 93,3; 98,6 | 95,0; 107,4 | 100,9; 106,6 | 91,7; 103,9 | 94,5; 104,8 |
| Min; Max | 91,4; 101,0 | 91,6; 113,2 | 93,6; 126,1 | 87,0; 105,2 | 87,0; 126,1 |
| Sitzhöhe (cm) | | | | | |
| n | 8 | 8 | 10 | 8 | 34 |
| Mean (SD) | 64,54 (2,189) | 67,66 (3,933) | 68,31 (4,265) | 64,55 (4,108) | 66,39 (3,999) |
| Median | 64,33 | 67,30 | 68,35 | 66,05 | 66,50 |
| 25., 75. Perzentile | 62,9; 65,8 | 64,3; 70,9 | 65,9; 71,1 | 60,0; 67,2 | 64,2; 68,5 |
| Min; Max | 62,0; 68,5 | 63,1; 73,3 | 60,3; 74,6 | 59,8; 70,2 | 59,8; 74,6 |
| Gewicht (kg) | | | | | |
| n | 8 | 8 | 9 | 8 | 33 |
| Mean (SD) | 18,58 (2,223) | 22,50 (4,099) | 25,13 (5,736) | 19,59 (2,859) | 21,56 (4,666) |
| Median | 19,00 | 23,30 | 25,10 | 20,65 | 20,60 |
| 25., 75. Perzentile | 16,5; 20,0 | 18,2; 26,0 | 20,6; 25,9 | 16,6; 21,7 | 18,2; 24,4 |
| Min; Max | 15,6; 22,0 | 17,5; 27,7 | 18,2; 36,4 | 15,8; 23,2 | 15,6; 36,4 |
| BMI (kg/m²) | | | | | |
| n | 8 | 8 | 9 | 8 | 33 |
| Mean (SD) | 20,13 (2,089) | 21,78 (2,100) | 22,21 (2,694) | 20,44 (1,038) | 21,17 (2,184) |
| Median | 20,21 | 21,06 | 22,51 | 20,05 | 20,52 |
| 25., 75. Perzentile | 18,9; 21,5 | 20,1; 23,8 | 19,8; 23,6 | 19,7; 21,3 | 19,8; 22,5 |
| Min; Max | 16,5; 23,2 | 19,6; 24,8 | 19,7; 27,5 | 19,2; 22,1 | 16,5; 27,5 |

BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.2.2

Studie BMN 111-205

Tabelle 4-101: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen

| Merkmal | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) | Alle Kohorten (N=30) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Alter an Tag 1 der Studienmedikation^a (Jahre) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 8,07 (1,43) | 8,49 (2,37) | 8,54 (1,54) | 7,50 (0,95) | 8,16 (1,57) |
| Median | 7,62 | 8,72 | 8,40 | 7,54 | 8,00 |
| Min; Max | 6,9; 10,9 | 6,0; 10,8 | 6,3; 11,1 | 5,8; 8,7 | 5,8; 11,1 |
| Alter an Tag 1^a, n (%) ^b | | | | | |
| ≥ 5 bis < 8 Jahre | 4 (66,7) | 3 (50,0) | 4 (40,0) | 4 (50,0) | 15 (50,0) |
| ≥ 8 bis < 11 Jahre | 2 (33,3) | 3 (50,0) | 5 (50,0) | 4 (50,0) | 14 (46,7) |
| ≥ 11 bis < 15 Jahre | 0 | 0 | 1 (10,0) | 0 | 1 (3,3) |
| Geschlecht, n (%) ^b | | | | | |
| Männlich | 2 (33,3) | 4 (66,7) | 4 (40,0) | 3 (37,5) | 13 (43,3) |
| Weiblich | 4 (66,7) | 2 (33,3) | 6 (60,0) | 5 (62,5) | 17 (56,7) |
| Ethnie, n (%) ^b | | | | | |
| Asiatisch | 0 | 1 (16,7) | 3 (30,0) | 2 (25,0) | 6 (20,0) |
| Japanisch | 0 | 1 (16,7) | 0 | 0 | 1 (3,3) |
| Andere | 0 | 0 | 3 (30,0) | 2 (25,0) | 5 (16,7) |
| Andere | 0 | 0 | 1 (10,0) | 0 | 1 (3,3) |
| Weiß | 6 (100,0) | 5 (83,3) | 4 (40,0) | 6 (75,0) | 21 (70,0) |
| Aufgrund der Datenschutzbestimmungen für Patienten nicht angegeben | 0 | 0 | 2 (20,0) | 0 | 2 (6,7) |
| Ethnizität, n (%) ^b | | | | | |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 0 | 0 | 1 (10,0) | 1 (12,5) | 2 (6,7) |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 6 (100,0) | 6 (100,0) | 9 (90,0) | 7 (87,5) | 28 (93,3) |
| Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | | | | |
| ^a Tag 1 für die Studie BMN 111-202. | | | | | |
| ^b Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. | | | | | |
| Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 10.2.1.1 | | | | | |

Tabelle 4-102: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen

| Merkmal | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) | Alle Kohorten (N=30) |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Tanner Stadium^a, n (%)^b | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| I | 5 (83,3) | 6 (100,0) | 10 (100,0) | 8 (100,0) | 29 (96,7) |
| Nicht erhoben | 1 (16,7) | 0 | 0 | 0 | 1 (3,3) |
| Gewicht (kg) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 18,40 (2,60) | 22,23 (4,76) | 25,13 (5,74) | 19,59 (2,86) | 21,61 (4,91) |
| Median | 18,00 | 21,90 | 25,10 | 20,65 | 20,60 |
| Min; Max | 15,6; 22,0 | 17,5; 27,7 | 18,2; 36,4 | 15,8; 23,2 | 15,6; 36,4 |
| Gewichts z-Score | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | -2,62 (0,96) | -1,44 (0,39) | -0,92 (1,28) | -1,60 (0,67) | -1,56 (1,07) |
| Median | -2,96 | -1,49 | -0,77 | -1,61 | -1,48 |
| Min; Max | -3,8; -1,4 | -1,9; -1,0 | -3,1; +1,0 | -2,5; -0,7 | -3,8; +1,0 |
| BMI (kg/m²) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 20,31 (2,33) | 21,55 (1,93) | 22,21 (2,69) | 20,44 (1,04) | 21,19 (2,16) |
| Median | 20,38 | 21,06 | 22,51 | 20,05 | 20,52 |
| Min; Max | 16,5; 23,2 | 19,6; 24,6 | 19,7; 27,5 | 19,2; 22,1 | 16,5; 27,5 |
| BMI z-Score | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | +1,52 (0,51) | +1,83 (0,45) | +1,77 (0,39) | +1,77 (0,40) | +1,73 (0,42) |
| Median | +1,62 | +1,75 | +1,61 | +1,69 | +1,68 |
| Min; Max | +0,6; +2,1 | +1,2; +2,5 | +1,4; +2,5 | +1,3; +2,4 | +0,6; +2,5 |
| BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] | | | | | |
| a Das Tanner-Stadium (I, >I) wird anhand des Tanner-Stadiums der Genitalien und der Brust für Männer bzw. Frauen bestimmt. | | | | | |
| Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. | | | | | |
| Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der BMN 111-202 Studie (Tag 1 oder Screening). | | | | | |
| z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. | | | | | |
| Quelle: Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 10.2.3.1. | | | | | |

Tabelle 4-103: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-205 (FAS) - Weitere Untersuchungen

| Merkmal | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) | Alle Kohorten (N=30) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| AGV (cm/Jahr), 12-Monats Intervall | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 3,18 (1,24) | 3,22 (1,06) | 4,04 (1,41) | 4,19 (1,19) | 3,75 (1,28) |
| Median | 3,08 | 3,08 | 3,94 | 4,27 | 3,66 |
| Min; Max | 1,8; 5,0 | 2,1; 5,1 | 1,6; 6,0 | 2,9; 6,7 | 1,6; 6,7 |
| z-Score Körpergröße | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | -6,06 (0,69) | -4,91 (0,77) | -4,61 (1,14) | -5,19 (0,75) | -5,12 (1,00) |
| Median | -6,21 | -4,76 | -4,85 | -4,96 | -4,94 |
| Min; Max | -6,7; -4,8 | -6,0; -3,9 | -6,3; -2,6 | -6,4; -4,3 | -6,7; -2,6 |
| Stehhöhe (cm) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|--|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| Mean (SD) | 95,11 (3,22) | 101,07 (8,82) | 104,61 (8,75) | 97,70 (6,93) | 100,16 (8,03) |
| Median | 94,83 | 98,75 | 103,95 | 99,15 | 100,53 |
| Min; Max | 91,4; 100,2 | 91,6; 113,2 | 93,6; 126,1 | 87,0; 105,2 | 87,0; 126,1 |
| Sitzhöhe (cm) | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 64,59 (2,14) | 67,78 (4,65) | 68,31 (4,27) | 64,55 (4,11) | 66,46 (4,18) |
| Median | 64,33 | 66,40 | 68,35 | 66,05 | 66,10 |
| Min; Max | 62,0; 68,5 | 63,1; 73,3 | 60,3; 74,6 | 59,8; 70,2 | 59,8; 74,6 |
| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 2,12 (0,08) | 2,05 (0,17) | 1,91 (0,23) | 1,96 (0,18) | 1,99 (0,19) |
| Median | 2,12 | 2,02 | 1,98 | 1,89 | 2,02 |
| Min; Max | 2,0; 2,2 | 1,8; 2,4 | 1,4; 2,2 | 1,8; 2,2 | 1,4; 2,4 |
| Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Der Wert an Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202 (Tag 1 oder Screening). z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 10.2.3.1. | | | | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie BMN 111-302

Die Studie BMN 111-302 ist eine laufende offene, multizentrische Phase-3-Langzeitverlängerungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid auf die Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit ACH. Studienteilnehmer, die eine einjährige Behandlung mit Vosoritid oder Placebo in der übergeordneten randomisierten kontrollierten Studie BMN 111-301 abgeschlossen hatten, waren zur Teilnahme an der Langzeitverlängerungsstudie BMN 111-302 berechtigt.

Primäres Ziel der Studie ist die Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit gemessen als Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (Annualized Growth Velocity, AGV), z-Score Körpergröße sowie das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment.

Sekundäre Ziele sind die Veränderung der Körperproportionsverhältnisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL™, QoLISSY®) sowie funktionelle Selbständigkeit.

Der Baseline-Besuch für BMN 111-302 ist am gleichen Tag geplant wie der letzte Behandlungsbesuch und Abschluss der Studie BMN 111-301 (in Woche 52). Die erste Dosis Vosoritid in Studie BMN 111-302 wird am folgenden Tag in der Klinik verabreicht (Studientag 1), um sicherzustellen, dass die laufenden Probanden eine ununterbrochene Behandlung erhalten und um die Sicherheit der Probanden zu gewährleisten, die in der vorangegangenen Studie BMN 111-301 Placebo erhalten hatten und daher zum ersten Mal Vosoritid erhalten.

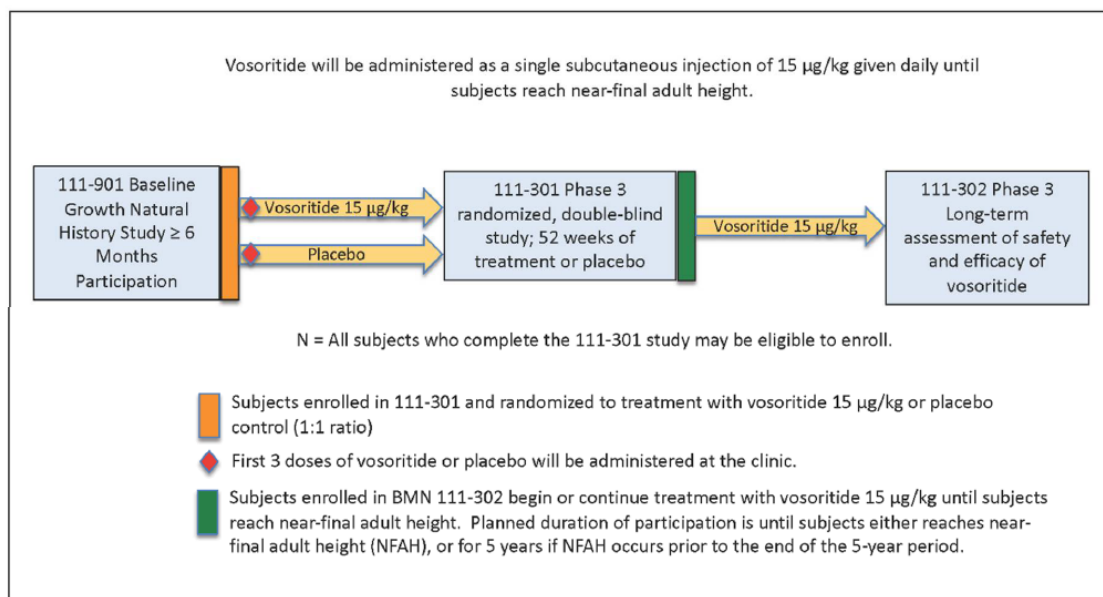


Abbildung 4-14: Studiendesign der Studie BMN 111-302

Vosoritid wird als einmalige subkutane Dosis von 15 µg/kg täglich über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren verabreicht oder bis die Studienteilnehmer ihre endgültige Körpergröße (NFAH; near final adult height) erreicht haben, definiert als Nachweis eines Wachstumsplattenschluss und <1,5 cm/Jahr Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit.

Datenstichtag des Zwischenberichts zur klinischen Studie ist der 02. November 2020, an dem alle laufenden Probanden 52 Wochen Behandlung in Studie BMN 111-302 abgeschlossen haben. Bis zum diesem Datenstichtag wurden insgesamt 119 Probanden, die die Studie BMN 111-301 abgeschlossen hatten, in Studie BMN 111-302 aufgenommen (61 Probanden, die ursprünglich in BMN 111-301 zu Placebo randomisiert waren [plc/vos-Gruppe] und 58 Probanden, die ursprünglich zu Vosoritid randomisiert wurden [vos/vos-Gruppe]). Drei Probanden brachen die Studie in der vos/vos-Gruppe ab (einer vor dem Besuch der Woche 52 in BMN 111-302 [d. h. vor dem 2-Jahres-Zeitpunkt] und zwei nach dem Besuch in Woche 52 der BMN 111-302 [d.h. nach dem 2-Jahres-Zeitpunkt]). Zwei Probanden brachen die Studie aufgrund von Angst vor den täglichen Injektionen ab und ein Proband brach die Studie ab, um eine Gliedmaßenverlängerungsoperation durchzuführen. Insgesamt wurden also 57 Probanden mindestens 2 Jahre lang behandelt (ursprünglich randomisiert auf Vosoritid [vos/vos-Gruppe]),

und 61 Probanden waren mindestens 1 Jahr lang mit Vosoritid behandelt worden (anfänglich randomisiert auf Placebo [plc/vos-Gruppe]). Darüber hinaus haben bis zum Stichtag 13 Probanden den Besuch in Woche 130 und 2 Probanden den Besuch in Woche 156 abgeschlossen.

Die Probanden in der plc/vos-Gruppe waren im Vergleich zu denen in der vos/vos-Gruppe etwas älter. Dies war zu erwarten, da das Alter der Placebo-Patienten bei Studienbeginn in der Studie BMN 111-301 etwas höher war. Die plc/vos Probanden begannen mit Vosoritid, nachdem sie in der Studie BMN 111-301 ein Jahr lang Placebo erhalten hatten. Das mittlere (SD) Alter an Tag 1 (Datum der ersten Dosis der aktiven Behandlung) in der vos/vos-Gruppe betrug (8,26 [2,42] Jahre, medianes Alter 7,59 Jahre) verglichen mit der plc/vos-Gruppe (10,07 [2,48] Jahre, medianes Alter 10,29 Jahre). Insgesamt gab es eine ähnliche Verteilung von männlichen (52,9%) und weiblichen (47,1%) Probanden. Von den eingeschlossenen Probanden war die Mehrheit weiß; 71,4 % waren weiß, während 17,6 % asiatischer Herkunft, 6,7 % mehrfacher Herkunft und 4,2 % schwarzer oder afroamerikanischer Herkunft waren (Tabelle 4-96).

Der gesamte mittlere z-Score für Gewicht an Baseline war -1,54 SD unterdurchschnittlich und der gesamte mittlere BMI-z-Score lag 1,75 SD über dem Durchschnitt. Insgesamt waren 74,8% der Probanden präpubertär (Tanner-Stadium I) und 24,4% waren Tanner-Stadium >I. Es gab eine höhere Anzahl von Probanden im Tanner-Stadium >1 in der plc/vos Gruppe im Vergleich zur vos/vos-Gruppe bei Studienbeginn (29,5 % bzw. 19,0 %). Das fortgeschrittenere Tanner-Profil der plc/vos-Gruppe ist auf ihr höheres Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie zurückzuführen. Das mittlere (SD) Alter an Tag 1 der plc/vos-Probanden betrug 10,07 (2,48) Jahre im Vergleich zu 8,26 (2,42) Jahren bei vos/vos) (Tabelle 4-97).

Bei Studienbeginn betrug die mittlere Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in der plc/vos-Gruppe 3,77 (SD 1,29) cm/pro Jahr und in der vos/vos-Gruppe 4,26 (SD 1,54), was damit übereinstimmt, dass die Probanden in der plc/vos-Gruppe etwas älter sind. Der mittlere z-Score Körpergröße war in beiden Gruppen ähnlich: für die plc/vos Gruppe, - 5,14 (SD 1,09); und vos/vos-Gruppe, - 5,09 (SD 1,11). Die mittlere Steh- und Sitzhöhe in der plc/vos-Gruppe war höher als in der vos/vos-Gruppe, was ebenfalls durch den Altersunterschied in den beiden Gruppen erklärt werden kann. Das mittlere Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment lag in beiden Gruppen nahe bei 2 (1,98) (Tabelle 4-98).

Die Wirksamkeits-Analysen umfassen Daten aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302. Die Studie BMN 111-901 ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, multinationale Studie zur Erhebung von Wachstumsmessungen bei pädiatrischen Probanden mit ACH, die für eine spätere Rekrutierung in zukünftigen Studien des pharmazeutischen Unternehmers in Betracht kommen. Die Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit basieren auf den Daten der ersten Dosis von Vosoritid, wobei Tag 1 der erste Tag ist, an dem die Probanden eine aktive Vosoritid-Behandlung erhalten. Für Probanden in der Vosoritid-Gruppe in BMN 111-301 (als vos/vos-Gruppe bezeichnet) ist Tag 1 der erste Tag der Behandlung in Studie BMN 111-301; für Probanden, die in Studie BMN 111-301 Placebo erhalten haben (als plc/vos-Gruppe bezeichnet), wird dies der erste Tag der Behandlung in Studie BMN 111-302 sein.

Somit basieren die anfänglichen 52-Wochen-Daten für die vos/vos-Gruppe auf den Daten von Studie BMN 111-301, während die entsprechenden 52-Wochen-Daten für die plc/vos-Gruppe auf den Daten aus Studie BMN 111-302 basieren. Folglich bezieht sich die Nomenklatur der Besuche auf die Anzahl der Wochen der Behandlung ab der ersten Vosoritid-Dosis.

Die Studie wird an insgesamt 24 Studienzentren in 7 Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) durchgeführt. Zwei Zentren aus Deutschland sind mit bisher insgesamt 9 Patienten beteiligt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Abschnitt 4.3.2.3.1.2 zu Studie BMN 111-301 wird gezeigt, dass der Größenzuwachs der behandelten Patienten genauso groß ist, wenn man eine deutsche Referenzpopulation oder eine europäische Kohorte mit ACH zugrunde legt. Da die BMN 111-302 Studie eine direkte Fortsetzung der BMN 111-301 Studie ist, lässt sich erwarten, dass auch hier die Resultate und die Quantifizierung des Zusatznutzens auf den deutschen Kontext übertragbar sind.

Studie BMN 111-202

Die Studie BMN 111-202 ist eine offene, sequenzielle, multizentrische Phase-2-Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei 35 Kindern im Alter von 5 bis einschließlich 14 Jahren mit einer klinischen Diagnose von ACH.

Die Studienteilnehmer hatten eine dokumentierte ACH, die durch einen Gentest bestätigt wurde und hatten mindestens eine 6-monatige Beurteilung ihrer Wachstumsgeschwindigkeit vor der Behandlung in der multizentrischen, multinationalen Beobachtungsstudie BMN 111-901 unmittelbar vor Studienbeginn sowie eine dokumentierte Stehhöhe mindestens 6 Monate (\pm 10 Tage) vor dem Screening-Besuch für BMN 111-202.

Die Studie war als Proof-of-Concept-Studie konzipiert. Primäres Ziel der Studie BMN 111-202 war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid. Sekundäre Zielkriterien waren die Veränderung im Vergleich zu Baseline der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, der Wachstumsparameter, der Körperproportionen (Oberarm-zu-Unterarm-Länge, Oberbein-zu-Unterbein-Länge und Ober- zu-Unterbein-Länge) sowie die Expositions- und PK-Profile. Ein klinisch relevanter Anstieg der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (Annualized Growth Velocity, AGV) wurde als im Bereich von 25-50 % Veränderung gegenüber Baseline liegend angesehen, obwohl die angestrebte Steigerung auf der Grundlage der laufenden umfassenden Sicherheits- und Sicherheit und Wirksamkeit von BMN 111 verfeinert werden konnte.

Die Studie begann mit einer Initialisierungsphase von 6 Monaten, gefolgt von einer optionalen, offenen Verlängerungsphase von ca. 18 Monaten, was eine Gesamtstudiendauer von 24 Monaten ergab. Probanden, die die Behandlung abbrachen oder nicht in die Langzeit-Follow-up-Studie übergangen, hatten eine 1-monatige Sicherheits-Nachuntersuchung. Das Grundprinzip für die Verlängerungsphase war, die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei

Kindern ACH zu untersuchen und die längerfristigen Auswirkungen von Vosoritid auf das Wachstum bei diesen Kindern zu beurteilen.

Während der ersten sechs Monate wurden die Patienten in vier Kohorten mit einer einmal täglichen subkutanen Dosis von 2,5 µg/kg Körpergewicht (Kohorte 1), 7,5 µg/kg (Kohorte 2), 15,0 µg/kg (Kohorte 3), oder 30,0 µg/kg (Kohorte 4) behandelt. Die Dosis-Kohorten wurden sequenziell aus der BMN 111-901 Beobachtungsstudie rekrutiert. In der Open-Label-Erweiterung erlaubte das Protokoll eine Dosisescalation der Niedrigdosis-Kohorten basierend auf vorab spezifizierten Kriterien. Die Zieldosis der Open-Label-Erweiterung Phase sollte diejenige Dosis aus der ersten 6-Monats-Phase sein, die sich als gut verträglich erwiesen hat und zu einer Verbesserung der Wirksamkeit führte. Auf der Grundlage der sich abzeichnenden Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurde die Dosis nach 6 Monaten auf 7,5 µg/kg und dann auf 15,0 µg/kg in Kohorte 1 und auf 15,0 µg/kg in Kohorte 2 erhöht; Patienten in Kohorte 3 und Kohorte 4 erhielten weiterhin ihre ursprünglichen Dosen. Die Dosen konnten in jedem der üblichen subkutanen Injektionsbereichen rotierend verabreicht werden (z. B. Oberarm, Oberschenkel, Bauch, Gesäß).

Eine umfassende ambulante Sicherheitsüberwachung wurde für alle Probanden im Verlauf der ersten 10 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt, gefolgt von einer engmaschigen Überwachung während der gesamten Dauer der Studie. Die umfassende Sicherheitsüberwachung umfasste eine Beobachtung von mindestens 8 Stunden nach der Verabreichung den ersten 2 Tagen und mindestens 4 Stunden nach der Verabreichung an den Tagen 3 und 4. Nach dem Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem medizinischen Monitor von BioMarin konnten die Probanden länger beobachtet werden und/oder es konnten zusätzliche Besuche zur weiteren Sicherheitsbeurteilung an den Tagen 5 bis 9 stattfinden. Der Klinikbesuch an Tag 10 beendete den umfassenden ambulanten Sicherheitsüberwachungszeitraum.

Maximal 5 Kinder von jedem Geschlecht konnten in jede Kohorte aufgenommen werden, wenn die Gesamtgröße der Kohorte 8 oder 9 Probanden betrug und maximal 6 Kinder von jedem Geschlecht, wenn die Größe der Kohorte 10 Probanden betrug. Für jede Kohorte sollten 2 Sentinel-Probanden rekrutiert und überwacht werden. Eine Überprüfung der Daten durch Datenüberwachungskomitee (DMC) sollte stattfinden, nachdem beide Sentinel-Probanden Tag 10 erreicht hatten. Wenn die Abbruchkriterien nicht erfüllt waren, wurde nach Prüfung und Genehmigung durch das DMC der Rest der Kohorte aufgenommen.

Insgesamt nahmen 9 klinische Zentren aus 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich) an der Studie teil. Es wurden jeweils acht Kinder in die Kohorten 1 und 2, zehn in Kohorte 3 und neun in Kohorte 4 eingeschlossen.

Insgesamt lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Screenings bei 7,6 (1,68) Jahren, wobei die Altersspanne der teilnehmenden Probanden 5-11 Jahre betrug. Die Hälfte der Teilnehmer war zum Zeitpunkt der Einschreibung 5-8 Jahre alt. Die Behandlungsgruppe umfasste 19 (54,3 %) weibliche und 16 (45,7 %) männliche Teilnehmer. Vierundzwanzig (68,6%) Probanden waren weiß, 7 (20%) waren asiatisch, je 2 (5,7%) waren schwarz oder afroamerikanisch, oder

anderer Ethnie. Alle Teilnehmer waren vorpubertär (Tanner-Stadium 1 der pubertären Entwicklung).

Zu Beginn der Studie betrug für alle Kohorten mittlere Stehhöhe (SD) 100,19 cm (7,602); die mittlere Sitzhöhe 66,39 cm (3,999); mittleres Gewicht: 21,56 kg (4,666) und mittlerer BMI: 21,17 (2,184).

Am Tag 183/6-Monats-Besuch wurden die Probanden, die an der offenen Verlängerungsphase weiter teilnehmen wollten, gebeten, eine separate Einverständniserklärung für die Verlängerungsphase zu unterschreiben. Diese Probanden erhielten das Studienmedikament an Tag 184 der Initialphase, der gleichzeitig den Beginn der offenen Verlängerungsphase markierte. Das Medikament Behandlung wurde ohne Unterbrechung fortgesetzt. Probanden, die es ablehnten, an der Open-Label Verlängerungsphase ablehnten, kehrten am Tag 208 zur Sicherheitsbeobachtung zurück und verließen die Studie.

Der Datenschnittpunkt für die Studie BMN 111-202 war der Tag des letzten Besuchs des letzten Patienten, am 02. Oktober 2017. Die Datenbank wurde am 31. August 2018 gesperrt.

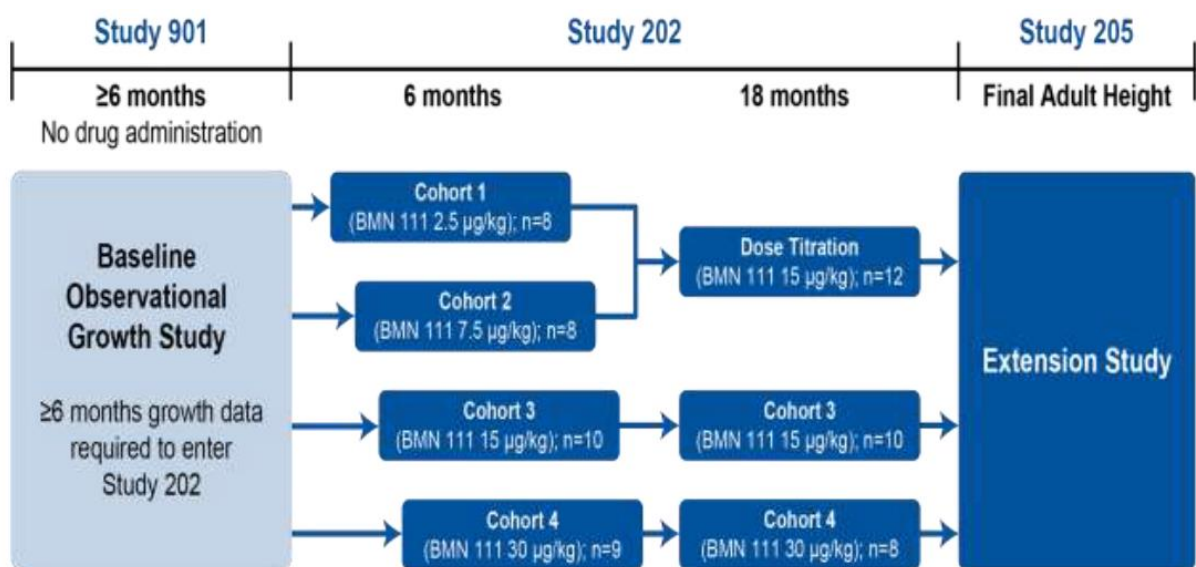


Abbildung 4-15: Studiendesign der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205

Studie BMN 111-205

Die Studie BMN 111-205 ist eine laufende multizentrische, offene Phase-2-Erweiterungsstudie zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Vosoritid-Behandlung bei Kindern mit ACH, die die Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben.

In Studie BMN 111-202 wurden die Probanden sequenziell in 4 Kohorten aufgenommen, um die folgenden täglichen Dosierungsschemata zu erhalten:

Kohorte 1: Probanden begannen mit einer Dosis von 2,5 µg/kg, wechselten von 2,5 µg/kg auf 7,5 µg/kg und dann auf 15 µg/kg während der Verlängerungsphase von Studie BMN 111-202.

Kohorte 2: Probanden begannen mit einer Dosis von 7,5 µg/kg, wechselten von 7,5 µg/kg auf 15 µg/kg während der Verlängerungsphase von Studie BMN 111-202.

Kohorte 3: Probanden begannen mit einer Dosis von 15 µg/kg und erhielten weiterhin 15 µg/kg während der Verlängerungsphase von Studie BMN 111-202.

Kohorte 4: Probanden begannen mit einer Dosis von 30 µg/kg, erhielten weiterhin 30 µg/kg während der Verlängerungsphase von Studie BMN 111-202. Ab Woche 182 wurde für Probanden mit 30 µg/kg die Dosis auf 15 µg/kg reduziert.

Probanden, die dann 2 Jahre der Vosoritid-Behandlung in Studie BMN 111-202 abgeschlossen hatten, konnten in die Verlängerungsstudie BMN 111-205 aufgenommen werden, um weiterhin die gleiche Dosis Vosoritid zu erhalten, die sie am Ende der Studie BMN 111-202 erhalten hatten (15 oder 30 µg/kg täglich). Bei Probanden der Kohorte 4 wurde die Dosis von 30 µg/kg während der zweijährigen Dauer der Studie BMN 111-202 verwendet und nach dem Wechsel zu BMN 111-205 für etwa drei Jahre und insgesamt fünf Jahre für beide Studien fortgesetzt. Ab Woche 182 wurde die Dosis gemäß Protokolländerung 5 von 30 µg/kg auf 15 µg/kg reduziert. Dies gründete auf Analysen der 42-Monats-Daten aus den Studien BMN 111-202/205, die zeigten, dass es keinen Unterschied in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Dosis von 15 µg/kg und 30 µg/kg gab. Die Probanden der Kohorte 4 wurden daher ab dem Besuch in Woche 182 auf die Dosis von 15 µg/kg umgestellt, um sicherzustellen, dass die vor und nach der Umstellung gewonnenen Daten für alle die gleiche Dauer aufweisen [83].

Der Baseline-Besuch für BMN 111-205 war der gleiche Tag wie der Abschluss der Behandlung und der Studie (Monat 24) für Studie BMN 111-202, bei dem die Zustimmung der Probanden eingeholt wurde.

Primäres Ziel der Studie BMN 111-205 war die Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid. Sekundäre Zielkriterien waren die Veränderung im Vergleich zu Baseline der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, der Wachstumsparameter und der Körperproportionen (Oberarm-zu-Unterarm-Länge, Oberbein-zu-Unterbein-Länge und Ober- zu-Unterbein-Länge).

Die Probanden sollten entweder bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH; near final adult height) oder für 5 Jahre nachbeobachtet werden, wenn NFAH vor dem Ende des 5-Jahres-Zeitraums eintrat.

Es wurden jeweils sechs Kinder in die Kohorten 1 und 2, zehn in Kohorte 3 und acht in Kohorte 4 eingeschlossen. Die demografischen Daten der 30 Probanden (Tabelle 4-101, Tabelle 4-102, Tabelle 4-103) basieren auf den Daten die an Tag 1 von BMN 111-202 gesammelt wurden.

Das mittlere (SD) Alter der 30 Probanden an Tag 1 von BMN 111-202 lag zwischen 7,50 (0,95) Jahren (Kohorte 4) und 8,54 (1,54) Jahren (Kohorte 3), wobei Kohorte 4 im Durchschnitt jüngere Probanden im Vergleich zu den anderen 3 Kohorten aufgenommen hat. Insgesamt war die Hälfte der Probanden zum Zeitpunkt der Rekrutierung ≥ 5 bis < 8 Jahre alt (50%) und die andere Hälfte ≥ 8 bis < 11 Jahre (46,7%); es gab nur 1 Proband im Alter ≥ 11 bis < 15 Jahre, der in Kohorte 3 eingeschrieben wurde. Insgesamt waren 56,7% der eingeschriebenen Probanden weiblich und 43,3% männlich; die Kohorten 1, 3 und 4 hatten eine ähnliche Verteilung von männlichen und weiblichen Probanden mit mehr Mädchen als Jungen im Gegensatz zu Kohorte 2, die mehr weibliche als männliche Probanden hatte. Siebzig Prozent aller Probanden waren weiß, während 20% asiatischer Herkunft waren.

Mit Ausnahme von 1 Probanden, für den das Tanner-Stadium nicht angegeben wurde, waren alle Probanden, die in der Studie teilnahmen, vorpubertär (Tanner-Stadium 1).

z-Scores für Körpergröße, Gewicht und BMI in Studie BMN 111-202 wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Daten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß CDC abgeleitet [84]. Die Daten werden als Standardabweichungsscore (SD) über oder unter der altersspezifischen Referenz (was 0 entspricht) präsentiert.

Der gesamte mittlere Gewichts-z-Score bei Baseline war -1,56 SD. Das maximale Gewichtsdefizit wurde in Kohorte 1 (-2,62 SD) und das geringste in Kohorte 3 (-0,92 SD) beobachtet. Der mittlere BMI-z-Score betrug insgesamt +1,73 SD und war im Allgemeinen konsistent zwischen den Kohorten (Bereich +1,52 bis +1,83 SD über dem Durchschnitt) bei Studienbeginn.

Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unter der bevölkerungsspezifischen mittleren Körpergröße für Alter und Geschlecht [13, 85]. Wie bei dieser Krankheitspopulation erwartet, lagen die Daten für die einzelnen Wachstumsmaße bei Studienbeginn unter dem entsprechenden Bereich, der für ähnlich alte Kinder mit durchschnittlicher Statur beobachtet wurde. Die Basis-AGV wurde in Studie BMN 111-901 auf der Grundlage von Messungen der Stehhöhe, die mindestens 6 Monate vor dem Screening in BMN 111-202 erhoben wurden, ermittelt. Der Gesamtmittelwert (SD) der AGV betrug zu Beginn der Studie 3,75 (1,28) cm/Jahr. Über die vier Kohorten hinweg lag die mittlere (SD) AGV bei Studienbeginn zwischen 3,18 (1,24) und 4,19 (1,19) cm/Jahr, wobei die höchste AGV in Kohorte 4 beobachtet wurde.

Der mittlere z-Score der Körpergröße bei Studienbeginn betrug -5,12 SD, was auf ein signifikantes Defizit in der Größe hinweist. Das größte Größendefizit wurde in Kohorte 1 (-6,06 SD) beobachtet und das geringste in Kohorte 3 (-4,61 SD), was möglicherweise auf einen

Probanden zurückzuführen ist, der sich einige Jahre vor Aufnahme in die Studie einer Operation zur Verlängerung der Gliedmaßen unterzog.

Die mittlere (SD) Stehhöhe bei Studienbeginn reichte von 95,11 (3,22) bis 104,61 (8,75) cm zwischen den zwischen den Kohorten mit einem Gesamtmittelwert von 100,16 (8,03) cm. Das mittlere Verhältnis von Ober- zu Unterkörper betrug ungefähr 2 und war im Allgemeinen zwischen den Kohorten konsistent.

Die Studie BMN 111-205 ist noch laufend. Insgesamt nehmen 9 klinische Zentren aus 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich) an der Studie teil. Der vorliegende Interim Studienbericht enthält die Daten bis zum Datenschnitt am 20. November 2019. Die Analysen der Endpunkte der Studie BMN 111-205 enthalten die Daten von Beginn der Behandlung in Studie BMN 111-202 bis zum vorläufigen Datenschnitt am 20. November 2019 im Zwischenbericht der Studie BMN 111-205.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2 zu Studie BMN 111-301 zur Übertragbarkeit der quantitativen Resultate auf deutsche/europäische Referenzpopulationen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| BMN 111-302 | Nicht zutreffend | | | | | | |
| BMN 111-202 | Nicht zutreffend | | | | | | |
| BMN 111-205 | Nicht zutreffend | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie BMN 111-302 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Bei den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene Dosisesskalationsstudie und deren Verlängerung. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | Mortalität | Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit | z-Score Körpergröße | Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment> | Körperproportionenverhältnisse |
|-------------|------------|------------------------------------|---------------------|---|--------------------------------|
| BMN 111-302 | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |
| BMN 111-202 | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |
| BMN 111-205 | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja |

| Studie | Lebensqualität PedsQL™ | Lebensqualität QoLISSY® | Funktionelle Selbständigkeit WeeFIM® | Unerwünschte Ereignisse |
|-------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| BMN 111-302 | Ja | Ja | Ja | Ja |
| BMN 111-202 | Nein | Nein | Nein | Ja |
| BMN 111-205 | Nein | Nein | Nein | Ja |

4.3.2.3.3.1 Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BMN 111-302 | Die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV, Annualized Growth Velocity) im Vergleich zu Baseline zählt zu den primären Wirksamkeitsendpunkten. Der Endpunkt folgt derselben Operationalisierung wie in der vorhergehenden Studie BMN 111-301. |

Für Baseline wurde AGV an der abschließenden Studienvisite (Woche 52) der Studie BMN 111-301 ermittelt. Konnte der Abschluss der Studie BMN 111-301 und Baseline der Studie BMN 111-302 nicht am selben Tag oder im Abstand von 2 Wochen stattfinden, musste die Baseline-Untersuchung erneut durchgeführt werden.

Für ein gegebenes Intervall [Datum1, Datum2] wurde AGV wie folgt definiert:

$$\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge (Tage)}} \times 365,25$$

wobei die Intervalllänge in Tagen als Datum2 – Datum1 berechnet wurde.

Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.

Anthropometrische Messungen wurden an Baseline und in Woche 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91, 104, 130, 156, 182, 208, 234, 260 (jeweils ±7 Tage) durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 13 erfolgte.

Die Messungen wurden bei jeder Studienvisite ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der ersten Messung an Baseline) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet

Die Wachstumsparameter wurden bei jeder anthropometrischen Beurteilung 3-mal gemessen und der Mittelwert dieser drei Beurteilungen wurde für die Zusammenfassungen und Analysen berücksichtigt. Für den Fall, dass nicht alle 3 Werte verfügbar sind, wird der Mittelwert der 2 bzw. der Einzelmessung genommen.

Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.

BMN 111-202

Die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV, Annualized Growth Velocity) über 6 Monate bis hin zu 24 Monaten gegenüber Baseline war sekundärer Endpunkt.

Das Intervall für die Berechnung des Baseline-Werts beginnt am Tag des Besuchs in Studie BMN 111-901, der 6 Monate vor dem Datum des Screening-Besuchs in Studie BMN 111-202 liegt, und endet am Datum des Screening-Besuchs in Studie BMN 111-202.

Für ein gegebenes Intervall [Datum1, Datum2] wurde AGV wie folgt bestimmt:

$$\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge [Datum 2 – Datum 1] (Tage)}} \times 365,25$$

Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.

Anthropometrischen Messungen wurden bei jeder Studienvisite ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messung einschließlich des Screenings) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet. Konsequentes anthropometrisches Training gewährleistete die Vergleichbarkeit, Genauigkeit und Konsistenz der in Studie BMN 111-901 und während der Behandlung in Studie BMN 111-202 gemessenen AGV.

Die anthropometrischen Maße wurden zweimal genommen und der Mittelwert analysiert.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wurde alle 6 Monate basierend auf der Stehhöhe evaluiert und mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Die Veränderung AGV wurde für jeden Probanden als Differenz in Monat 24 gegenüber Baseline ermittelt und nach Kohorten und insgesamt zusammengefasst präsentiert.

| | |
|---|---|
| Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeits-Population. | |
| BMN 111-205 | <p>Die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV, Annualized Growth Velocity) gegenüber Baseline war sekundärer Endpunkt.</p> <p>Der Baseline Wert wurde in Studie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf der Stehhöhe, die mindestens 6 Monate vor dem Screening-Besuch von Studie BMN 111-202 gemessen wurde.</p> <p>Der Wirksamkeitsendpunkt AGV wird abgeleitet als:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge [Datum 2 - Datum 1] (Tage)}} \times 365,25$ <p>Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.</p> <p>Anthropometrische Messungen wurden bei jedem Studienbesuch ungefähr zur gleichen Zeit (\pm 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messbeurteilung, einschließlich Baseline) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet.</p> <p>Die Wachstumsparameter wurden bei jeder Beurteilung 2-mal gemessen und der Mittelwert von 2 Beurteilungen wird für die Zusammenfassungen und Analysen verwendet.</p> <p>Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wird im Zeitverlauf nach Kohorten und in 6-Monats-Intervallen evaluiert und mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p> |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

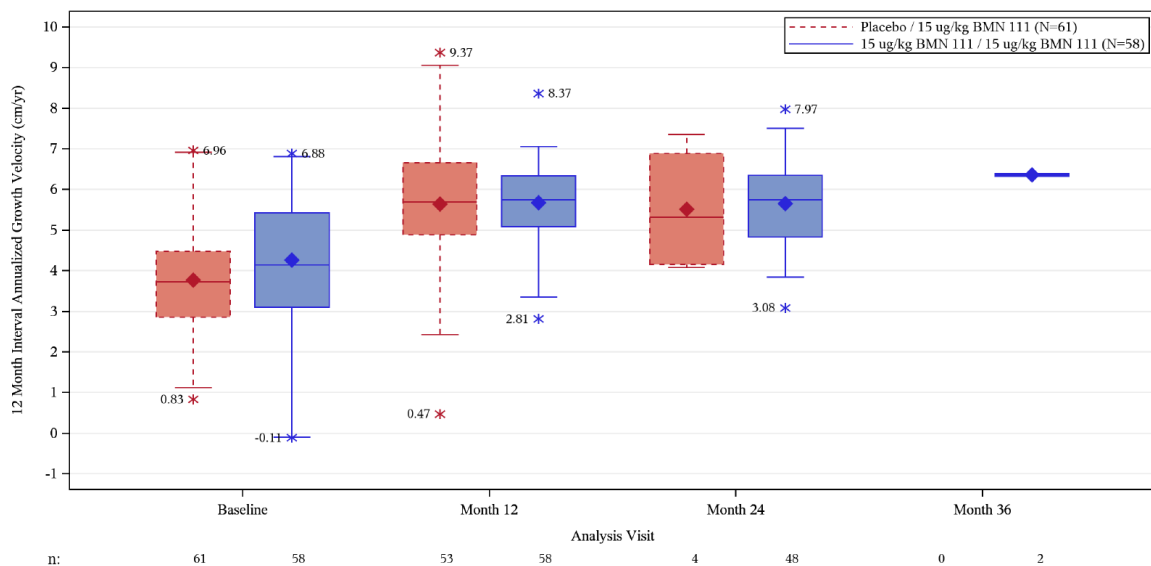
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-302, Veränderung Woche 52 zu Baseline, 12-monatige Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Messung (Einheit) Besuch Ergebnisse | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|---|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| AGV (cm/Jahr) | | | |
| Baseline | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 3,77 (1,29) | 4,26 (1,54) | 4,01 (1,43) |
| Median | 3,73 | 4,14 | 3,97 |
| Min; Max | 0,8; 7,0 | -0,1; 6,9 | -0,1; 7,0 |
| Woche 52 der Behandlung | | | |
| n | 53 | 58 | 111 |
| Mean (SD) | 5,64 (1,49) | 5,67 (0,98) | 5,66 (1,24) |
| Median | 5,70 | 5,75 | 5,74 |
| Min; Max | 0,5; 9,4 | 2,8; 8,4 | 0,5; 9,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a | | | |
| n | 53 | 58 | 111 |
| Mean (SD) | 1,83 (1,67) | 1,41 (1,71) | 1,61 (1,69) |
| Median | 1,67 | 1,53 | 1,65 |
| Min; Max | -2,1; 6,8 | -2,1; 6,5 | -2,1; 6,8 |
| 95% KI | 1,37; 2,29 | 0,96; 1,86 | 1,29; 1,93 |
| Woche 104 der Behandlung | | | |
| n | 4 | 48 | 52 |
| Mean (SD) | 5,52 (1,63) | 5,65 (1,02) | 5,64 (1,06) |
| Median | 5,32 | 5,75 | 5,75 |
| Min; Max | 4,1; 7,3 | 3,1; 8,0 | 3,1; 8,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a | | | |
| n | 4 | 48 | 52 |
| Mean (SD) | 1,43 (1,27) | 1,40 (1,73) | 1,40 (1,69) |
| Median | 0,87 | 1,43 | 1,26 |
| Min; Max | 0,6; 3,3 | -2,1; 6,3 | -2,1; 6,3 |
| 95% KI | -0,60; 3,46 | 0,90; 1,90 | 0,93; 1,87 |
| Woche 156 der Behandlung | | | |
| n | 0 | 2 | 2 |
| Mean (SD) | NA (NA) | 6,36 (0,05) | 6,36 (0,05) |
| Median | NA | 6,36 | 6,36 |
| Min; Max | NA; NA | 6,3; 6,4 | 6,3; 6,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a | | | |
| n | 0 | 2 | 2 |
| Mean (SD) | NA (NA) | 2,34 (0,11) | 2,34 (0,11) |
| Median | NA | 2,34 | 2,34 |
| Min; Max | NA; NA | 2,3; 2,4 | 2,3; 2,4 |

| | | | |
|---|--------|------------|------------|
| 95% KI | NA; NA | 1,39; 3,29 | 1,39; 3,29 |
| AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar SD, Standardabweichung [standard deviation]. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein Proband nahm an der Visite in Woche 182 teil und berichtete über eine mittlere AGV von 6,52 cm/Jahr (Veränderung gegenüber Baseline von 2,55). AGV bei einem Besuch nach Baseline wurde definiert als [(Größe bei Besuch nach Baseline – Größe bei Baseline) / (Datum des Besuchs nach Baseline – Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24 Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 11.4.1.1.1 und Tabelle 14.2.1.2.1. | | | |

In der vos/vos-Gruppe verbesserte sich die mittlere, kumulative Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (Standardabweichung [SD]) von 4,26 (1,54) cm/Jahr bei Studienbeginn auf 5,67 (0,98) cm/Jahr nach 52 Wochen Behandlung (n=58) und blieb nach 104 Wochen Behandlung (n=48) bei 5,66 (0,82) cm/Jahr. In der plc/vos-Gruppe verbesserte sich das mittlere (SD) kumulative AGV von 3,77 (1,29) cm/Jahr bei Studienbeginn auf 5,64 (1,49) nach 52 Wochen Behandlung (n=53).

Abbildung 4-16: Box-Plot des 12-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-302) nach der ersten Dosis von Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; yr, Jahr [year].

Boxplot zeigt das 25. Und 75. Perzentil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stehen für Ausreißer.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in jedem 12-Monats-Intervall wird über die vorangegangenen 12 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: Intervall Monat 24 = [(Größe bei Besuch in Monat 24 – Größe bei Besuch in Monat 12) / [Datum des Besuchs in Monat 24 – Datum des Besuchs in Monat 12]] x 365,25.

Die rote gepunktete Linie ist die plc/vos-Gruppe, n = 61; die blaue durchgezogene Linie ist die vos/vos-Gruppe, n = 58.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 22. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Abbildung 11.4.1.1.1 und Abbildung 14.2.1.2.1A

Bei den Probanden der vos/vos-Gruppe wurde, die nach 52 Wochen Behandlung beobachtete Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (erstes Jahr mittleres [SD] 12-Monats-Intervall 5,67 [0,98] cm/Jahr, n=58) nach 104 Wochen beibehalten (zweites Jahr mittleres [SD] 12-Monats-Intervall 5,65 [1,02] cm/Jahr, n=48). In der plc/vos-Gruppe war das 12-Monats-Intervall der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit konsistent zu dem, was über den gleichen Zeitraum in der vos/vos-Gruppe beobachtet wurde; im Jahr 1 (n=53) betrug das mittlere (SD) 12-Monats-Intervall 5,64 (1,49) cm/Jahr.

Um die longitudinale AGV in einer Untergruppe von Probanden mit der längsten Zeitspanne der kontinuierlichen Vosoritid-Behandlung zu bewerten, wurde die kumulative AGV über die Zeit für jede Behandlungsgruppe für Absolventen der Woche 130 evaluiert. Insgesamt wurden 13 Probanden 130 Wochen lang mit Vosoritid behandelt. Bei den 13 Probanden, die insgesamt 130 Wochen lang mit Vosoritid behandelt wurden, blieb die Verbesserung der AGV über den gesamten Behandlungszeitraum erhalten. Zu Beginn der Behandlung betrug die mittlere (SD) AGV bei diesen Probanden 4,68 (1,86) cm/Jahr, was sich nach 52 (n=13) bzw. 104 Wochen (n=10) Behandlung auf 5,42 (1,19) cm/Jahr und 5,79 (0,86) cm/Jahr verbesserte. Die mittlere kumulative AGV blieb nach 130 Wochen der Behandlung (n=13) bei 5,60 (0,78) cm/Jahr erhalten.

Die individuellen Wachstumskurven bestätigten die anhaltende Beschleunigung des Wachstums bei den meisten mit Vosoritid behandelten Probanden, was durch die Veränderung des Verlaufs der Wachstumskurven in Richtung der Referenzgrößenverteilung von Kindern mit durchschnittlicher Statur veranschaulicht wird.

Studie BMN 111-202

Anfänglicher 6-monatiger Behandlungszeitraum

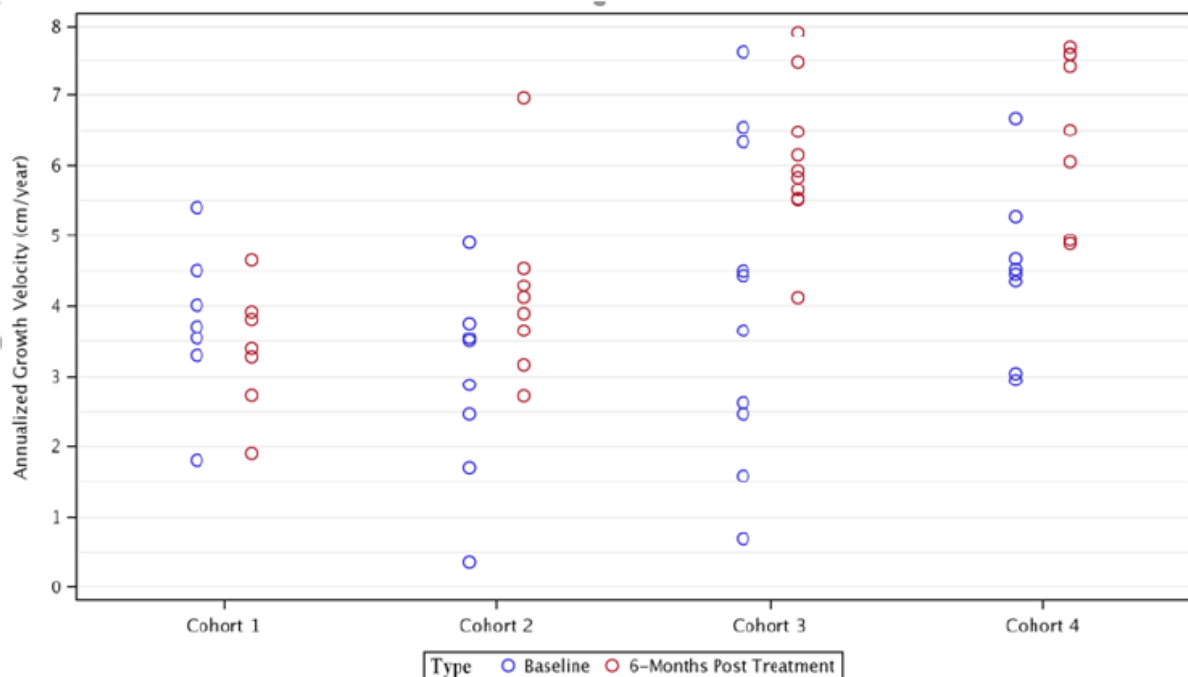
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im ersten 6-Monats-Zeitraum der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Alle Kohorten (N=34) |
|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|
| AGV (cm/Jahr) | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| n | 7 | 8 | 10 | 8 | 33 |
| Mean (SD) | 3,755 (1,1094) | 2,891 (1,3920) | 4,044 (2,2751) | 4,492 (1,1889) | 3,812 (1,6627) |
| Median | 3,708 | 3,196 | 4,046 | 4,491 | 3,708 |
| 25. und 75. Perzentil | 3,30; 4,51 | 2,09; 3,65 | 2,47; 6,33 | 3,70; 4,97 | 2,88; 4,52 |
| Min; Max | 1,81; 5,40 | 0,36; 4,90 | 0,68; 7,61 | 2,95; 6,67 | 0,36; 7,61 |
| Tag 183 | | | | | |
| n | 7 | 8 | 10 | 8 | 33 |
| Mean (SD) | 3,384 (0,8881) | 4,167 (1,2759) | 6,058 (1,0668) | 6,577 (1,1800) | 5,158 (1,6789) |
| Median | 3,396 | 4,006 | 5,884 | 6,957 | 4,933 |
| 25. und 75. Perzentil | 2,73; 3,91 | 3,41; 4,42 | 5,53; 6,48 | 5,49; 7,58 | 3,89; 6,48 |
| Min; Max | 1,90; 4,66 | 2,72; 6,96 | 4,12; 7,92 | 4,88; 7,67 | 1,90; 7,92 |

| Veränderung im Vergleich zu Baseline ^a bis Tag 183 | | | | | |
|---|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| n | 7 | 8 | 10 | 8 | 33 |
| Mean (SD) | -0,371 (1,5920) | 1,276 (1,4387) | 2,014 (1,9990) | 2,085 (2,1375) | 1,346 (1,9933) |
| Median | -0,146 | 1,348 | 2,652 | 2,899 | 1,597 |
| 25. und 75. Perzentil | -2,12; 0,65 | 0,11; 2,07 | 1,33; 3,04 | 0,60; 3,44 | -0,17; 3,03 |
| Min; Max | -2,61; 2,01 | -0,59; 3,75 | -2,08; 4,89 | -1,73; 4,53 | -2,61; 4,89 |
| 95% KI | -1,84; 1,10 | 0,07; 2,48 | 0,58; 3,44 | 0,30; 3,87 | 0,64; 2,05 |
| p-Wert | 0,5600 | 0,0405 | 0,0111 | 0,0282 | 0,0005 |

KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation].
N = Anzahl der Probanden, für die sowohl beim Baseline-Besuch als auch beim Besuch an Tag 183 Bewertungen vorliegen.
Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den sechs Monaten vor dem Screeningbesuch in BMN 111-202 ermittelt.
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Tag 183 ist definiert als Stehhöhe ((Stehhöhe bei Besuch an Tag 183 – Stehhöhe bei Baseline-Besuch) / (Datum bei Besuch an Tag 183 – Datum Baseline-Besuch)) x 365,25.
^A Veränderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Der zweiseitige p-Wert basiert auf dem gepaarten t-Test.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.4.1.1.1 und Tabelle 14.2.2.1

Abbildung 4-17: Punktdiagramm der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei Baseline und 6 Monate nach Behandlung nach Kohorte (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen



Probanden, bei denen sowohl Baseline als auch der Wert an Tag 183 nicht fehlten, wurden einbezogen.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den 6 Monaten vor dem Screeningbesuch in BMN 111-202 ermittelt.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Tag 183 ist definiert als Stehhöhe ((Stehhöhe an Tag 183 – Stehhöhe bei der Erstuntersuchung) / (Datum an Tag 183 Besuch – Datum des Erstbesuchs)) x 365,25.

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Abbildung 11.4.1.1.1 und Abbildung 14.2.2.3.

AGV und die mittlere (SD) Veränderung von AGV gegenüber Baseline, die bei der Untersuchung an Tag 183 (6 Monate) geschätzt wurde, sind in Tabelle 4-108 zusammengefasst. Eine positive, statistisch signifikante dosisabhängige Reaktion wurde bei der Veränderung von AGV zu Baseline bis zu 15 µg/kg täglich beobachtet. Die mittlere Veränderung von AGV gegenüber Baseline betrug für die 2,5 µg/kg-Dosis-Kohorte -0,371 cm/Jahr (95% KI -1,84, 1,10, p=0,5600); für die 7,5 µg/kg-Dosis-Kohorte 1,276 cm/Jahr (95% KI 0,07, 2,48, p=0,0405); und für die 15 µg/kg-Dosis-Kohorte 2,014 cm/Jahr (95% KI 0,58, 3,44, p=0,0111). Bei der täglichen Dosis von 30 µg/kg (Kohorte 4) gab es keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der AGV im Vergleich zur täglichen Dosis von 15 µg/kg (Kohorte 3), was darauf hindeutet, dass ein Plateau der Wirkung erreicht worden war.

Ein Punktdiagramm der AGV zu Beginn und 6 Monate nach der Behandlung ist in Abbildung 4-17 dargestellt.

In der anfänglichen 6-monatigen Behandlungsperiode führte die Verabreichung einer täglichen Dosis von 15 µg/kg zu einem Anstieg der mittleren AGV auf 6,058 cm/Jahr (Tabelle 4-108). Eine Wachstumsgeschwindigkeit von 6,058 cm/Jahr entspricht dem Bereich der Wachstumsraten, die bei Kindern mit ähnlichem Alter und durchschnittlicher Statur (CDC 2017) und unterstützt den Wirksamkeitsnachweis, dass Vosoritid die Wachstumsgeschwindigkeit bei einer allgemein gut verträglichen Dosis erhöhen kann.

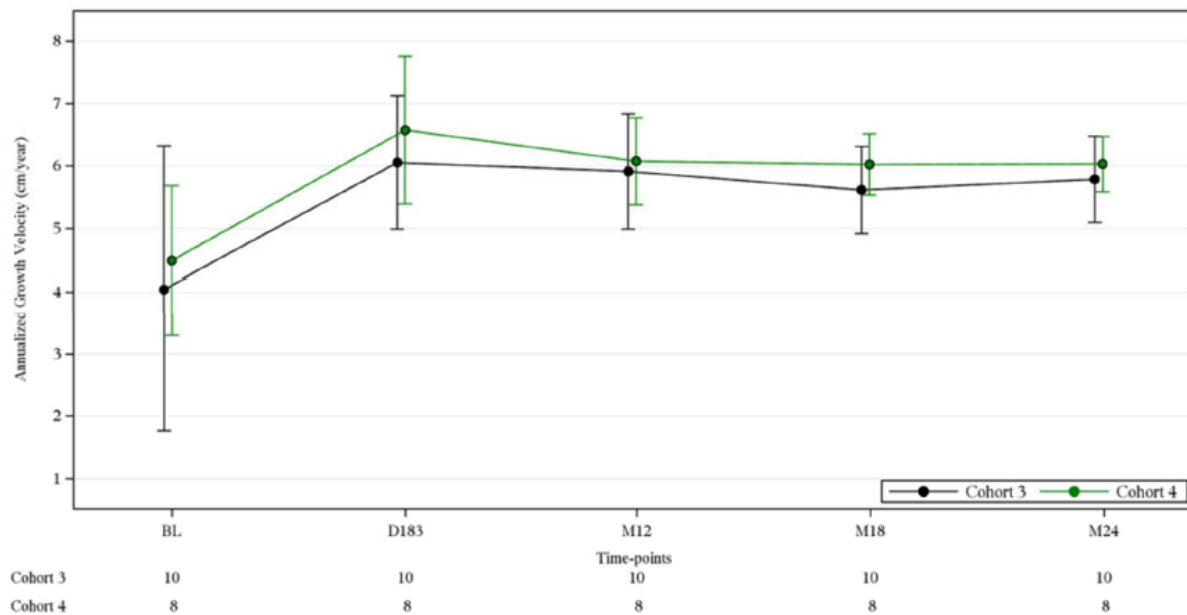
Langzeit-Behandlungszeitraum (6-monatige Erstbehandlung +18-monatige Verlängerung)

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Kohorten 3 & 4 (N=18) |
|---|------------------|-----------------|-----------------------|
| AGV (cm/Jahr) | | | |
| Baseline | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 4,044 (2,2751) | 4,492 (1,1889) | 4,243 (1,8370) |
| Median | 4,046 | 4,491 | 4,449 |
| 25. und 75. Perzentil | 2,47; 6,33 | 3,70; 4,97 | 2,95; 5,28 |
| Min; Max | 0,68; 7,61 | 2,95; 6,67 | 0,68; 7,61 |
| Tag 183 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 6,058 (1,0668) | 6,577 (1,1800) | 6,289 (1,1163) |
| Median | 5,884 | 6,957 | 6,103 |
| 25. und 75. Perzentil | 5,53; 6,48 | 5,49; 7,58 | 5,53; 7,47 |
| Min; Max | 4,12; 7,92 | 4,88; 7,67 | 4,12; 7,92 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Tag 183 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 2,014 (1,9990) | 2,085 (2,1375) | 2,045 (1,9995) |
| Median | 2,652 | 2,899 | 2,899 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,33; 3,04 | 0,60; 3,44 | 1,33; 3,33 |
| Min; Max | -2,08; 4,89 | -1,73; 4,53 | -2,08; 4,89 |
| 95% KI | 0,58; 3,44 | 0,30; 3,87 | 1,05; 3,04 |
| p-Wert | 0,0111 | 0,0282 | 0,0004 |
| Monat 12 | | | |

| | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 5,912 (0,9195) | 6,077 (0,6953) | 5,985 (0,8086) |
| Median | 5,571 | 6,027 | 5,853 |
| 25. und 75. Perzentil | 5,12; 7,00 | 5,54; 6,68 | 5,25; 6,93 |
| Min; Max | 4,89; 7,07 | 5,13; 6,99 | 4,89; 7,07 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 12 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,868 (2,0182) | 1,585 (1,6406) | 1,742 (1,8126) |
| Median | 1,787 | 1,592 | 1,592 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,46; 3,97 | 0,32; 2,90 | 0,46; 3,49 |
| Min; Max | -1,01; 4,21 | -0,83; 3,88 | -1,01; 4,21 |
| 95% KI | 0,42; 3,31 | 0,21; 2,96 | 0,84; 2,64 |
| p-Wert | 0,0168 | 0,0292 | 0,0008 |
| Monat 18 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 5,616 (0,6961) | 6,027 (0,4912) | 5,799 (0,6326) |
| Median | 5,860 | 6,136 | 5,979 |
| 25. und 75. Perzentil | 5,19; 6,12 | 5,78; 6,29 | 5,61; 6,17 |
| Min; Max | 4,14; 6,32 | 5,10; 6,71 | 4,14; 6,71 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 18 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,572 (1,9706) | 1,535 (1,1799) | 1,556 (1,6216) |
| Median | 1,939 | 1,613 | 1,613 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,22; 3,46 | 0,49; 2,43 | 0,33; 3,13 |
| Min; Max | -1,42; 4,22 | 0,04; 3,17 | -1,42; 4,22 |
| 95% KI | 0,16; 2,98 | 0,55; 2,52 | 0,75; 2,36 |
| p-Wert | 0,0326 | 0,0079 | 0,0008 |
| Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 5,788 (0,6911) | 6,030 (0,4444) | 5,896 (0,5911) |
| Median | 5,931 | 6,201 | 5,997 |
| 25. und 75. Perzentil | 5,40; 6,46 | 5,71; 6,36 | 5,49; 6,40 |
| Min; Max | 4,23; 6,48 | 5,25; 6,44 | 4,23; 6,48 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,744 (1,7974) | 1,538 (1,3387) | 1,652 (1,5682) |
| Median | 2,066 | 1,603 | 1,603 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,09; 3,50 | 0,50; 2,47 | 0,21; 3,21 |
| Min; Max | -1,13; 3,81 | -0,34; 3,50 | -1,13; 3,81 |
| 95% KI | 0,46; 3,03 | 0,42; 2,66 | 0,87; 2,43 |
| p-Wert | 0,0134 | 0,0141 | 0,0003 |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. N = Anzahl der Probanden, für die sowohl beim Baseline-Besuch als auch beim Besuch nach dem Baseline-Besuch Bewertungen vorliegen. Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den sechs Monaten vor dem Screening-Besuch in BMN 111-202 ermittelt. Die AGV an Tag 183 ist definiert als Stehhöhe ((Stehhöhe an Tag 183 – Stehhöhe bei der Erstuntersuchung) / (Datum an Tag 183 Besuch – Datum des Basisbesuchs)) x 365,25. Die anderen in der Tabelle aufgeführten AGVs sind ähnlich definiert. Die anderen in der Tabelle aufgeführten FTS sind ähnlich definiert. ^aVeränderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Der zweiseitige p-Wert basiert auf dem zweiseitigen gepaarten t-Test. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.4.1.1.2 und Tabelle 14.2.</p> | | | |

Abbildung 4-18 Mittlere Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen



Whisker-Balken stellen eine Standardabweichung über und unter dem Mean dar.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den 6 Monaten vor dem Screeningbesuch in BMN 111-202 ermittelt.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Tag 183 ist definiert als Stehhöhe ((Stehhöhe an Tag 183 – Stehhöhe bei der Erstuntersuchung) / (Datum an Tag 183 Besuch – Datum des Basisbesuchs)) x 365,25. Die anderen in der Tabelle aufgeführten AGVs sind ähnlich definiert.

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Abbildung 11.4.1.1.2 und Abbildung 14.2.2.6.

Datenanalysen der langfristigen Verabreichung von 15 µg/kg Tagesdosis (Kohorte 3) und 30 µg/kg Tagesdosis (Kohorte 4) bestätigten die Aufrechterhaltung der beobachteten klinisch bedeutsamen Wirkung auf die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit.

Die mittleren (SD) Veränderungen von AGV (cm/Jahr) gegenüber Baseline bei Probanden, die 15 µg/kg SC täglich in Kohorte 3 (n=10) erhielten, waren: Tag 183, 2,014 cm/Jahr (1,9990), (95% KI 0,58, 3,44; P=0,0111); 12 Monate, 1,868 (2,0182) cm/Jahr (95% KI 0,42, 3,31; P=0,0168); 18 Monate, 1,572 (1,9706) cm/Jahr (95% KI 0,16, 2,98 P=0,0326); und 24 Monate, 1,744 (1,7974) cm/Jahr (95% KI 0,46, 3,03; P=0,0134).

Ähnliche Effekte auf die mittlere (SD) Veränderung des AGV wurden bei Probanden beobachtet, die 30 µg/kg SC täglich in Kohorte 4 (n=8) erhielten. Die mittleren (SD) Veränderungen des AGV gegenüber Baseline waren an Tag 183, 2,085 (2,1375) cm/Jahr (95% KI 0,30, 3,87; P=0,0282); 12 Monate, 1,585 (1,6406) cm/Jahr (95% KI 0,21, 2,96; P=0,0292); 18 Monate, 1,535 (1,1799) cm/Jahr (95% KI 0,55, 2,52; P=0,0079); und 24 Monate, 1,538 (1,3387) cm/Jahr (95% KI 0,42, 2,66; P=0,0141) (Tabelle 4-109).

AGV am Besuch an Tag 183 ist definiert über die Stehhöhe als ((Höhe am Besuch an Tag 183 – Höhe am Besuch zu Beginn der Studie)/(Datum am Besuch an Tag 183 – Datum des Besuchs zu Beginn der Studie)) x 365,25. Die anderen in der Tabelle aufgeführten FAGs sind ähnlich definiert. Die Veränderungen gegenüber Baseline für die mittleren AGV der Kohorten 3 und 4 zeigen einen nachhaltigen und konsistenten Behandlungseffekt und sind in Abbildung 4-19 grafisch dargestellt.

Studie BMN 111-205

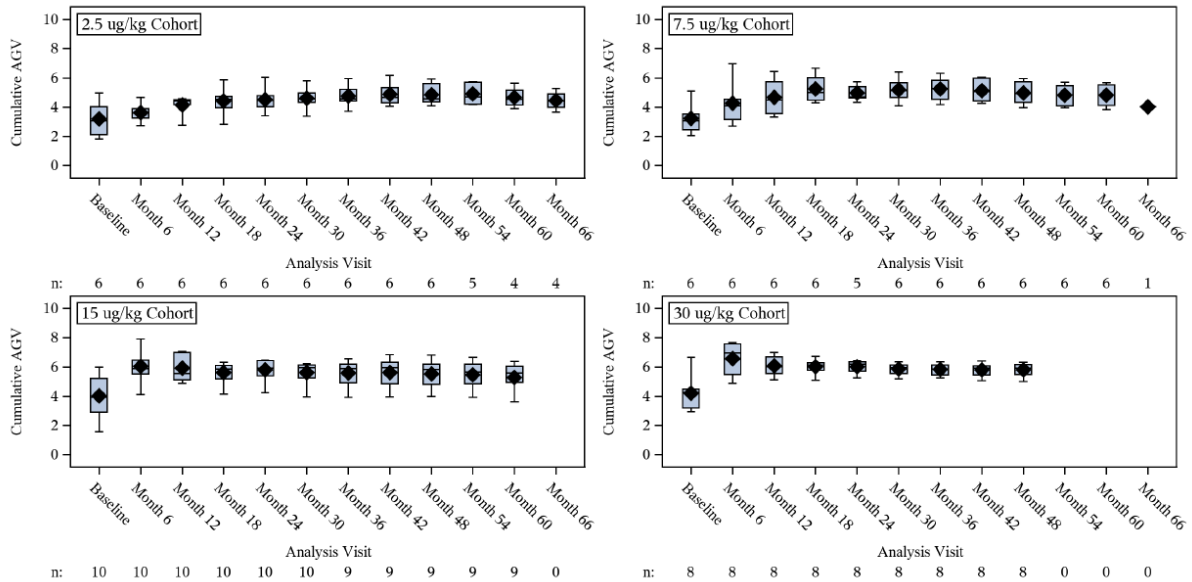
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Kumulative Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8) | Insgesamt (N = 30) |
|--|--|--|--|---|-------------------------------|
| Baseline | | | | | |
| N | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 3,18 (1,24) | 3,22 (1,06) | 4,04 (1,41) | 4,19 (1,19) | 3,75 (1,28) |
| Median | 3,08 | 3,08 | 3,94 | 4,27 | 3,66 |
| Min; Max | 1,8; 5,0 | 2,1; 5,1 | 1,6; 6,0 | 2,9; 6,7 | 1,6; 6,7 |
| Monat 12 | | | | | |
| N | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 4,14 (0,69) | 4,67 (1,23) | 5,91 (0,92) | 6,08 (0,70) | 5,35 (1,17) |
| Median | 4,42 | 4,49 | 5,57 | 6,03 | 5,29 |
| Min; Max | 2,8; 4,6 | 3,3; 6,4 | 4,9; 7,1 | 5,1; 7,0 | 2,8; 7,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12^a | | | | | |
| N | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 0,96 (1,18) | 1,45 (0,91) | 1,87 (1,34) | 1,88 (1,66) | 1,61 (1,32) |
| Median | 0,86 | 1,71 | 2,06 | 1,59 | 1,64 |
| Min; Max | -0,8; 2,4 | 0,3; 2,4 | -0,7; 4,0 | -0,8; 3,9 | -0,8; 4,0 |
| 95% KI | -0,28; 2,20 | 0,50; 2,41 | 0,92; 2,83 | 0,49; 3,27 | 1,12; 2,10 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,1028 | 0,0114 | 0,0017 | 0,0150 | < 0,0001 |
| Monat 24 | | | | | |
| N | 6 | 5 | 10 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 4,53 (0,89) | 4,96 (0,58) | 5,79 (0,69) | 6,03 (0,44) | 5,45 (0,87) |
| Median | 4,44 | 4,69 | 5,93 | 6,20 | 5,59 |
| Min; Max | 3,4; 6,1 | 4,3; 5,7 | 4,2; 6,5 | 5,2; 6,4 | 3,4; 6,5 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24^a | | | | | |
| N | 6 | 5 | 10 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 1,34 (1,34) | 2,12 (0,85) | 1,75 (1,10) | 1,84 (1,33) | 1,75 (1,15) |
| Median | 1,13 | 1,85 | 1,74 | 1,60 | 1,62 |
| Min; Max | -0,2; 3,6 | 1,1; 3,3 | 0,0; 3,8 | -0,3; 3,5 | -0,3; 3,8 |
| 95% KI | -0,06; 2,75 | 1,06; 3,17 | 0,96; 2,54 | 0,73; 2,94 | 1,32; 2,19 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,0577 | 0,0051 | 0,0007 | 0,0058 | < 0,0001 |
| Monat 36 | | | | | |
| N | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 4,75 (0,76) | 5,25 (0,85) | 5,58 (0,88) | 5,82 (0,40) | 5,41 (0,81) |
| Median | 4,57 | 5,29 | 5,89 | 5,88 | 5,77 |
| Min; Max | 3,7; 6,0 | 4,2; 6,3 | 3,9; 6,6 | 5,2; 6,3 | 3,7; 6,6 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36^a | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 1,56 (1,24) | 2,03 (0,78) | 1,64 (1,19) | 1,63 (1,33) | 1,70 (1,12) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Median | 1,42 | 2,01 | 2,02 | 1,47 | 1,88 |
| Min; Max | 0,2; 3,5 | 1,2; 3,4 | -0,1; 3,3 | -0,7; 3,4 | -0,7; 3,5 |
| 95% KI | 0,26; 2,87 | 1,21; 2,85 | 0,72; 2,56 | 0,51; 2,74 | 1,27; 2,13 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,0276 | 0,0014 | 0,0033 | 0,0106 | < 0,0001 |
| Monat 48 | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 4,85 (0,76) | 4,98 (0,84) | 5,52 (1,01) | 5,82 (0,46) | 5,35 (0,86) |
| Median | 4,57 | 4,94 | 5,85 | 5,91 | 5,59 |
| Min; Max | 4,1; 5,9 | 4,0; 5,9 | 4,0; 6,8 | 5,0; 6,3 | 4,0; 6,8 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 48^a | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | 1,67 (1,20) | 1,76 (0,96) | 1,58 (1,27) | 1,62 (1,30) | 1,65 (1,14) |
| Median | 1,64 | 1,89 | 1,42 | 1,61 | 1,51 |
| Min; Max | 0,3; 3,5 | 0,7; 3,0 | -0,4; 3,2 | -0,5; 3,2 | -0,5; 3,5 |
| 95% KI | 0,41; 2,93 | 0,75; 2,77 | 0,60; 2,55 | 0,54; 2,71 | 1,21; 2,08 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,0190 | 0,0066 | 0,0058 | 0,0096 | < 0,0001 |
| Monat 60 | | | | | |
| n | 4 | 6 | 9 | 0 | 19 |
| Mean (SD) | 4,66 (0,73) | 4,81 (0,82) | 5,28 (0,98) | - | 5,00 (0,88) |
| Median | 4,55 | 4,85 | 5,59 | - | 5,19 |
| Min; Max | 3,9; 5,6 | 3,8; 5,7 | 3,6; 6,4 | - | 3,6; 6,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 60^a | | | | | |
| n | 4 | 6 | 9 | 0 | 19 |
| Mean (SD) | 1,03 (0,75) | 1,59 (0,93) | 1,34 (1,31) | - | 1,35 (1,07) |
| Median | 0,82 | 1,47 | 1,00 | - | 0,99 |
| Min; Max | 0,4; 2,1 | 0,6; 2,9 | -0,8; 3,4 | - | -0,8; 3,4 |
| 95% KI | -0,16; 2,22 | 0,61; 2,57 | 0,33; 2,34 | - | 0,84; 1,87 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,0703 | 0,0087 | 0,0154 | - | < 0,0001 |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den sechs Monaten vor dem Screening-Besuch in BMN 111-202 ermittelt.</p> <p>AGV (cm/Jahr) bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als $([\text{Größe beim Post-Baseline-Besuch} - \text{Größe beim Screening}] / [\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Screening-Bewertung}]) \times 365,25$.</p> <p>^A Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 10.4.1.1.1 und Tabelle 14.2.1.6.</p> | | | | | |

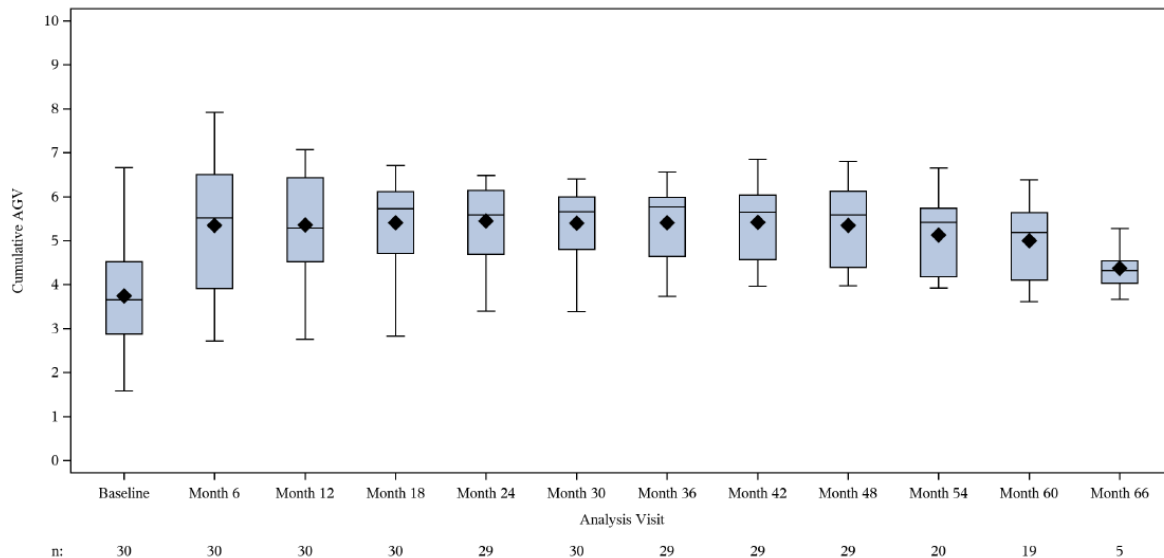
Abbildung 4-19: Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf nach Kohorte (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und die Whisker stellen die 2,5 und 97,5 Perzentile dar. Sternchen stehen für Ausreißer. AGV (cm/Jahr) bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als $[(\text{Größe beim Post-Baseline-Besuch} - \text{Größe beim Screening}) / (\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Screening-Bewertung})] \times 365,25$.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Abbildung 10.4.1.1.1 und Abbildung 14.2.1.1.3.

Abbildung 4-20 Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit nach Gesamtbevölkerung (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und die Whisker stellen die 2,5. und 97,5. Perzentile dar. Sternchen stehen für Ausreißer. AGV (cm/Jahr) bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als $[(\text{Größe beim Post-Baseline-Besuch} - \text{Größe beim Screening}) / (\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Screening-Bewertung})] \times 365,25$.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Abbildung 10.4.1.1.2 und Abbildung 14.2.1.1.4.

Die mittlere (SD) kumulative AGV bei BMN 111-202 Baseline betrug 3,18 (1,24) cm/Jahr für Kohorte 1, 3,22 (1,06) cm/Jahr für Kohorte 2, 4,04 (1,41) cm/Jahr für Kohorte 3 und 4,19 (1,19) cm/Jahr für Kohorte 4. Die Verbesserungen der AGV im Vergleich zu Baseline wurden während der gesamten Behandlungsdauer beobachtet. Die mittlere (SD) Verbesserung von AGV von Baseline bis Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug 1,67 (1,20), 1,76 (0,96) bzw. 1,58 (1,27) und 1,62 (1,30) cm/Jahr. Das Ausmaß der Verbesserung des AGV war ähnlich zwischen 15 ug/kg (Kohorte 3) und 30 ug/kg (Kohorte 4). In den Kohorten 1, 2 und 3, die Vosoritid länger erhalten hatten, blieben die Verbesserungen bis Monat 60 erhalten. Für alle Kohorten zusammen betrug die mittlere (SD) Gesamtverbesserung des AGV von Baseline in Monat 48 und Monat 60 1,65 (1,14) bzw. 1,35 (1,07) cm/Jahr; die mittlere Gesamtveränderung war für beide Zeitpunkte statistisch signifikant ($p < 0,0001$ (Tabelle 4-110)). Dieser leichte Rückgang der Veränderung der AGV in Monat 60 im Vergleich zur ursprünglichen Baseline ist zu erwarten; ein natürlicher Abwärtstrend der Wachstumsgeschwindigkeit wird bei Kindern mit ACH in diesem Alter beobachtet [86].

4.3.2.3.3.2 z-Score Körpergröße – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BMN 111-302 | <p>Der Endpunkt z-Score Körpergröße folgt derselben Operationalisierung wie in die Studie BMN 111-301.</p> <p>Jede Messung der Stehhöhe wurde in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungswert (SD) umgerechnet, der auch als z-Score bezeichnet wird, durch Vergleich mit Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC).</p> <p>Der z-score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitfenstern aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302 und bis zu 45 Tagen nach der letzten Dosis (im Falle des Absetzens des Studienmedikaments) evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline • Woche 26 • Woche 52 • Woche 78 (und alle 26 Wochen danach) <p>Die Resultate wurden mittels deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum) zusammengefasst und nach Behandlungsgruppen (plc/vos und vos/vos) und insgesamt dargestellt. Die Änderung vom Ausgangswert (definiert als die letzte Messung vor der ersten Vosoritid-Dosis) wurden ebenso zusammengefasst, mit dem Zusatz von 95%-Konfidenzgrenzen für den Mittelwert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> |
| BMN 111-202 | <p>Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC abgeleitet. Die Daten werden als SD über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (was 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].</p> <p>Der z-Score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitpunkten beurteilt:</p> <p>An Baseline (aus Studie BMN 111-901) und alle 6 Monate.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der LS Mean (95% KI, p-Wert) und Medianen (25. Und 75 Perzentil, Minimum-Maximum) Veränderung der z-Score Körpergröße für Kohorte 1 bis 4 (Monat 6) und Kohorte 3 und 4 (Monat 6, 9, 12, 18 und 24) gegenüber Baseline.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeits-Population.</p> |
| BMN 111-205 | <p>Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC abgeleitet. Die Daten werden als SD über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (was 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].</p> <p>Der z-Score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitpunkten beurteilt:</p> <p>Bei Baseline (Patienten, die 24 Monate in Studie BMN 111-202 teilnahmen) und alle 6 Monate bis zum Erreichen der NFAH (near-final adult height; der nahezu endgültigen Erwachsenengröße) oder 5 Jahre.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der LS mean (95% KI, p-Wert) und der medianen (25. Und 75 Perzentil, Minimum-Maximum) Veränderung der z-Score Körpergröße für alle 4 Kohorten in Monat 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60) gegenüber Baseline.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p> |

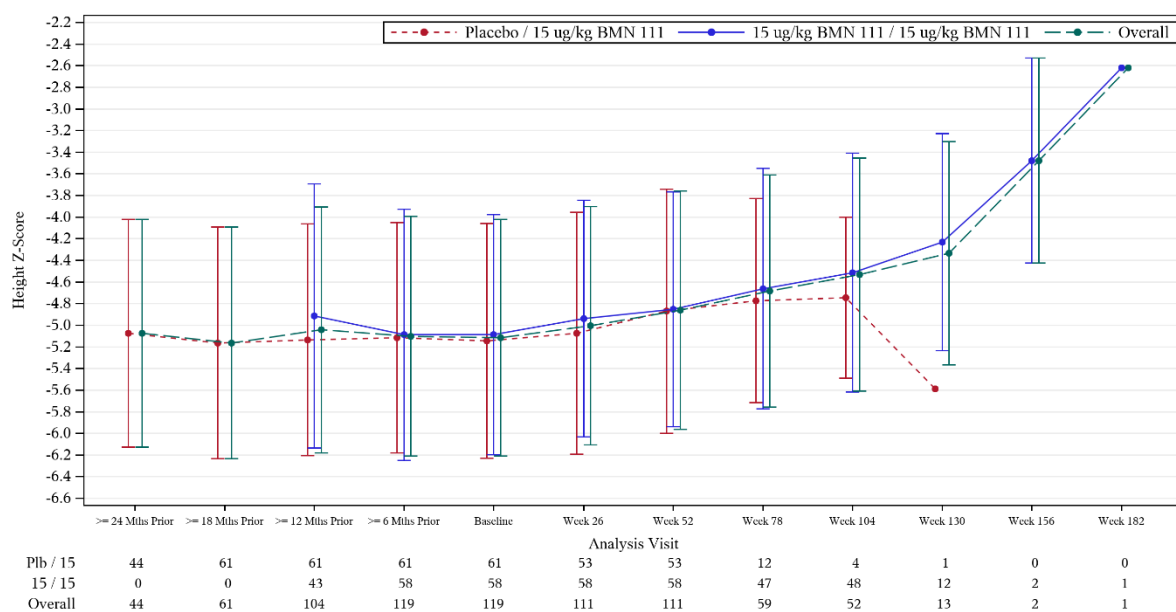
Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „z-Score Körpergröße“ als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Abbildung 4-21: Mittlerer (\pm SD) z-Score Körpergröße über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Zwei Datenpunkte, einer in Woche 130 in der plc/vos-Gruppe und einer in Woche 182 in der vos/vos-Gruppe, repräsentieren jeweils die Daten eines einzelnen Probanden.

Die rote gepunktete Linie ist die plc/vos-Gruppe; die blaue durchgezogene Linie ist die vos/vos-Gruppe. In den Zeilen mit dem Stichprobenumfang: Plb/15 = plc/vos; 15/15 = vos/vos-Gruppe.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020, Abbildung 11.4.1.2.1 und Abbildung 14.2.2.1A.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für z-Score Körpergröße über die Zeit der Studie BMN 111-302 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Messung (Einheit) Besuch Ergebnisse | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|--|-------------------|-------------------|----------------------|
| Körpergröße z-Score; SD | | | |
| Baseline | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | -5,14 (1,09) | -5,09 (1,11) | -5,12 (1,09) |
| Median | -5,11 | -5,12 | -5,11 |
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,7; -1,1 | -7,8; -1,1 |
| Woche 26 der Behandlung | | | |
| n | 53 | 58 | 111 |
| Mean (SD) | -5,07 (1,12) | -4,94 (1,09) | -5,00 (1,10) |
| Median | -4,98 | -4,94 | -4,97 |
| Min; Max | -7,6; -2,9 | -7,5; -1,0 | -7,6; -1,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a | | | |
| n | 53 | 58 | 111 |
| Mean (SD) | 0,15 (0,20) | 0,15 (0,20) | 0,15 (0,20) |
| Median | 0,13 | 0,14 | 0,14 |
| Min; Max | -0,3; 0,7 | -0,2; 0,6 | -0,3; 0,7 |
| 95% KI | 0,10; 0,21 | 0,10; 0,20 | 0,11; 0,19 |
| Woche 52 der Behandlung | | | |
| n | 53 | 58 | 111 |
| Mean (SD) | -4,87 (1,13) | -4,85 (1,09) | -4,86 (1,10) |
| Median | -4,82 | -4,79 | -4,81 |
| Min; Max | -7,5; -2,6 | -7,5; -1,1 | -7,5; -1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a | | | |
| n | 53 | 58 | 111 |
| Mean (SD) | 0,23 (0,34) | 0,24 (0,31) | 0,23 (0,32) |
| Median | 0,22 | 0,19 | 0,22 |
| Min; Max | -0,4; 1,1 | -0,4; 1,0 | -0,4; 1,1 |
| 95% KI | 0,13; 0,32 | 0,15; 0,32 | 0,17; 0,29 |
| Woche 78 der Behandlung | | | |
| n | 12 | 47 | 59 |
| Mean (SD) | -4,77 (0,94) | -4,66 (1,11) | -4,68 (1,07) |
| Median | -4,87 | -4,75 | -4,75 |
| Min; Max | -6,5; -2,6 | -6,8; -1,2 | -6,8; -1,2 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a | | | |
| n | 12 | 47 | 59 |
| Mean (SD) | 0,34 (0,46) | 0,32 (0,47) | 0,33 (0,46) |

| | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Median | 0,46 | 0,39 | 0,39 |
| Min; Max | -0,5; 0,9 | -0,8; 1,4 | -0,8; 1,4 |
| 95% KI | 0,04; 0,63 | 0,19; 0,46 | 0,21; 0,45 |
| Woche 104 der Behandlung | | | |
| n | 4 | 48 | 52 |
| Mean (SD) | -4,75 (0,74) | -4,51 (1,10) | -4,53 (1,08) |
| Median | -4,83 | -4,44 | -4,45 |
| Min; Max | -5,6; -3,8 | -7,3; -1,4 | -7,3; -1,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a | | | |
| n | 4 | 48 | 52 |
| Mean (SD) | 0,23 (0,95) | 0,46 (0,57) | 0,44 (0,59) |
| Median | 0,28 | 0,50 | 0,50 |
| Min; Max | -0,7; 1,1 | -1,0; 1,7 | -1,0; 1,7 |
| 95% KI | -1,28; 1,74 | 0,30; 0,63 | 0,28; 0,61 |
| Woche 130 der Behandlung | | | |
| n | 1 | 12 | 13 |
| Mean (SD) | -5,59 (NA) | -4,23 (1,00) | -4,33 (1,03) |
| Median | -5,59 | -4,16 | -4,30 |
| Min; Max | -5,6; -5,6 | -6,1; -2,9 | -6,1; -2,9 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a | | | |
| n | 1 | 12 | 13 |
| Mean (SD) | -0,51 (NA) | 0,68 (0,48) | 0,59 (0,57) |
| Median | -0,51 | 0,76 | 0,75 |
| Min; Max | -0,5; -0,5 | -0,5; 1,4 | -0,5; 1,4 |
| 95% KI | NA; NA | 0,37; 0,98 | 0,24; 0,93 |
| Woche 156 der Behandlung | | | |
| n | 0 | 2 | 2 |
| Mean (SD) | NA (NA) | -3,48 (0,95) | -3,48 (0,95) |
| Median | NA | -3,48 | -3,48 |
| Min; Max | NA; NA | -4,1; -2,8 | -4,1; -2,8 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a | | | |
| n | 0 | 2 | 2 |
| Mean (SD) | NA (NA) | 1,37 (0,23) | 1,37 (0,23) |
| Median | NA | 1,37 | 1,37 |
| Min; Max | NA; NA | 1,2; 1,5 | 1,2; 1,5 |
| 95% KI | NA; NA | -0,71; 3,44 | -0,71; 3,44 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; plc, Placebo; SD, Standardabweichung [standard deviation]; NA, nicht anwendbar; vos, Vosoritid. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein Proband beendete den Besuch in Woche 182 und meldete einen mittleren Größen-z-Score von -2,62 (Veränderung gegenüber Baseline von +1,72 SD). Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020, Tabelle 11.4.1.2.1 und Tabelle 14.2.2.1. | | | |

In der vos/vos-Gruppe setzte sich das Ausmaß der im ersten Jahr der Vosoritid-Behandlung beobachteten Verbesserung des z-Scores für die Körpergröße im zweiten Jahr fort; der mittlere (SD) z-Score für die Körpergröße betrug -5,09 (1,11) SD bei Studienbeginn mit einer Veränderung von +0,24 (0,31) SD nach 52 Behandlungswochen und +0,46 (0,57) SD nach 104 Behandlungswochen (n=48). In der plc/vos-Gruppe war das Ausmaß der Verbesserung des z-

Scores für die Körpergröße im Jahr 1 konsistent mit dem, das in der vos/vos-Gruppe beobachtet wurde; der mittlere (SD) z-Score für die Körpergröße verbesserte sich von -5,14 (1,09) SD zu Beginn der Behandlung mit einer Veränderung von +0,23 (0,34) SD nach 52 Behandlungswochen (n=53)

Um den z-Score der Körpergröße bei einer Untergruppe von Probanden mit der längsten Dauer der kontinuierlichen Vosoritid-Behandlung zu bewerten, wird die Veränderung des z-Scores der Körpergröße im Zeitverlauf für jede Behandlungsgruppe bei den Absolventen der Woche 130 dargestellt. Bei den 13 Probanden, die insgesamt 130 Wochen lang mit Vosoritid behandelt wurden, verbesserte sich das Ausmaß der Verbesserung des z-Scores für die Körpergröße während des gesamten Behandlungszeitraums weiter. Zu Beginn der Behandlung betrug der mittlere (SD) z-Score Körpergröße bei diesen Probanden -4,92 (0,70) SD mit einer Veränderung von +0,22 (0,24) SD nach 52 Wochen Behandlung (n=13), +0,56 (0,46) SD nach 104 Wochen Behandlung (n=10) und +0,59 (0,57) SD nach 130 Wochen Behandlung (n=13).

Studie BMN 111-202 und BMN 111-205

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den z-Score der Körpergröße im Monat -12 bis Monat 50 zu Baseline der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorten 1, 2, 3 und 4 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8) | Insgesamt (N = 30) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| ≥ 12 Monate vorher | | | | | |
| n | 6 | 5 | 10 | 5 | 26 |
| Mean (SD) | -5,90 (0,89) | -5,20 (0,76) | -4,46 (1,14) | -4,88 (0,56) | -5,02 (1,04) |
| Median | -6,02 | -4,92 | -4,72 | -4,69 | -4,91 |
| Min; Max | -6,8; -4,3 | -6,5; -4,5 | -5,7; -2,5 | -5,9; -4,4 | -6,8; -2,5 |
| ≥ 6 Monate vorher | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | -5,91 (0,86) | -4,82 (0,86) | -4,59 (1,11) | -5,14 (0,71) | -5,05 (1,00) |
| Median | -6,15 | -4,79 | -4,91 | -4,90 | -4,95 |
| Min; Max | -6,5; -4,3 | -6,2; -3,6 | -6,0; -2,6 | -6,4; -4,3 | -6,5; -2,6 |
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | -6,06 (0,69) | -4,91 (0,77) | -4,61 (1,14) | -5,19 (0,75) | -5,12 (1,00) |
| Median | -6,21 | -4,76 | -4,85 | -4,96 | -4,94 |
| Min; Max | -6,7; -4,8 | -6,0; -3,9 | -6,3; -2,6 | -6,4; -4,3 | -6,7; -2,6 |
| Monat 12 | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | -5,93 (0,62) | -4,80 (0,70) | -4,19 (1,12) | -4,77 (0,85) | -4,81 (1,05) |
| Median | -6,12 | -4,69 | -4,37 | -4,53 | -4,67 |
| Min; Max | -6,6; -4,8 | -5,6; -4,1 | -5,9; -2,3 | -6,1; -3,8 | -6,6; -2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12^a | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | +0,14 (0,17) | +0,11 (0,21) | +0,42 (0,07) | +0,42 (0,21) | +0,30 (0,22) |
| Median | +0,11 | +0,07 | +0,43 | +0,42 | +0,34 |
| Min; Max | 0,0; 0,4 | -0,2; 0,4 | 0,3; 0,5 | 0,1; 0,8 | -0,2; 0,8 |
| 95% KI | -0,04; 0,32 | -0,11; 0,34 | 0,37; 0,47 | 0,25; 0,60 | 0,22; 0,38 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,1051 | 0,2480 | < 0,0001 | 0,0008 | < 0,0001 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Monat 24 | | | | | |
| n | 6 | 5 | 10 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | -5,62 (0,95) | -4,68 (0,78) | -3,82 (1,06) | -4,30 (0,86) | -4,47 (1,12) |
| Median | -5,87 | -4,75 | -3,89 | -3,99 | -4,15 |
| Min; Max | -6,7; -4,0 | -5,7; -3,8 | -5,7; -2,4 | -5,6; -3,4 | -6,7; -2,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24^a | | | | | |
| n | 6 | 5 | 10 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | +0,44 (0,47) | +0,30 (0,14) | +0,79 (0,28) | +0,90 (0,30) | +0,66 (0,38) |
| Median | 0,61 | 0,35 | +0,83 | +0,95 | +0,71 |
| Min; Max | -0,4; 0,8 | 0,1; 0,4 | 0,2; 1,2 | 0,3; 1,2 | -0,4; 1,2 |
| 95% KI | -0,05; 0,93 | 0,12; 0,47 | 0,58; 0,99 | 0,64; 1,15 | 0,52; 0,81 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,0691 | 0,0099 | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Monat 36 | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | -5,27 (1,29) | -4,47 (1,03) | -3,73 (1,11) | -3,96 (0,82) | -4,27 (1,16) |
| Median | -5,28 | -4,20 | -3,53 | -3,62 | -3,90 |
| Min; Max | -7,3; -3,5 | -6,3; -3,5 | -5,7; -2,3 | -5,0; -2,9 | -7,3; -2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36^a | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | +0,80 (0,94) | +0,44 (0,35) | +0,99 (0,53) | +1,23 (0,38) | +0,90 (0,61) |
| Median | +1,08 | +0,51 | +0,79 | +1,38 | +0,87 |
| Min; Max | -1,0; 1,5 | -0,2; 0,7 | 0,3; 1,8 | 0,4; 1,5 | -1,0; 1,8 |
| 95% KI | -0,19; 1,78 | 0,07; 0,81 | 0,58; 1,39 | 0,91; 1,54 | 0,67; 1,13 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,0917 | 0,0280 | 0,0005 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Monat 48 | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | -5,00 (1,38) | -4,39 (1,14) | -3,72 (1,27) | -3,73 (0,64) | -4,13 (1,19) |
| Median | -5,13 | -4,18 | -3,67 | -3,55 | -3,82 |
| Min; Max | -7,0; -3,1 | -6,5; -3,4 | -5,6; -2,0 | -4,7; -2,8 | -7,0; -2,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 48^a | | | | | |
| n | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| Mean (SD) | +1,06 (0,94) | +0,52 (0,53) | +1,00 (0,69) | +1,46 (0,36) | +1,04 (0,70) |
| Median | +1,25 | +0,69 | +1,03 | +1,46 | +1,03 |
| Min; Max | -0,7; 2,0 | -0,4; 1,0 | -0,4; 1,8 | 0,8; 2,0 | -0,7; 2,0 |
| 95% KI | 0,07; 2,05 | -0,03; 1,08 | 0,47; 1,53 | 1,16; 1,76 | 0,78; 1,31 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,0398 | 0,0598 | 0,0024 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Monat 60 | | | | | |
| n | 4 | 6 | 9 | 0 | 19 |
| Mean (SD) | -5,29 (1,07) | -4,33 (1,19) | -3,86 (1,30) | - | -4,31 (1,28) |
| Median | -5,27 | -4,13 | -4,16 | - | -4,29 |
| Min; Max | -6,6; -4,0 | -6,4; -3,1 | -5,7; -2,0 | - | -6,6; -2,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 60^a | | | | | |
| n | 4 | 6 | 9 | 0 | 19 |
| Mean (SD) | +0,93 (0,86) | +0,58 (0,57) | +0,85 (0,75) | - | +0,78 (0,70) |
| Median | +1,10 | +0,75 | +0,90 | - | +0,90 |
| Min; Max | -0,3; 1,8 | -0,4; 1,1 | -0,7; 2,1 | - | -0,7; 2,1 |
| 95% KI | -0,44; 2,30 | -0,02; 1,18 | 0,27; 1,43 | - | 0,45; 1,12 |
| p-Wert (Student's t test) | 0,1183 | 0,0553 | 0,0093 | - | 0,0001 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in BMN 111-202, die beim Screening durchgeführt wurde. | | | | | |

A Die Veränderung gegenüber zu Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.
Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.
Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.2.1

Der mittlere (SD) z-Score der Körpergröße bei Studienbeginn betrug -6,06 (0,69), -4,91 (0,77), -4,61 (1,14) und -5,19 (0,75) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4, was auf ein signifikantes Defizit in der Körpergröße in allen Kohorten hindeutet, mit einem höheren Größendefizit in Kohorte 1 im Vergleich zu den anderen drei Kohorten (Tabelle 4-113).

Eine Verbesserung des z-Scores der Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet. Die mittlere (SD) Veränderung des z-Scores der Körpergröße von Baseline bis Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug +1,06 (0,94), +0,52 (0,53), +1,00 (0,69) bzw. +1,46 (0,36). Für alle Kohorten zusammen betrug die mittlere (SD) Verbesserung des z-Scores der Körpergröße gegenüber Baseline in Monat 48 und Monat 60 +1,04 (0,70) bzw. +0,78 (0,70); die mittlere Gesamtänderung war für beide Zeitpunkte statistisch signifikant ($p \leq 0,0001$).

4.3.2.3.3 Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-302 | <p>Der Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment folgt derselben Operationalisierung wie in der Studie BMN 111-301.</p> <p>Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment wurde bei jedem Besuch wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment wurde zu folgenden vordefinierten Zeitfenstern aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302 und bis zu 45 Tagen nach der letzten Dosis (im Falle des Absetzens des Studienmedikaments) evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline • Woche 26 • Woche 52 • Woche 78 (und alle 26 Wochen danach) <p>Die Resultate wurden mittels deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum) zusammengefasst und nach Behandlungsgruppen (plc/vos und vos/vos) und insgesamt dargestellt. Die Änderung vom Ausgangswert (definiert als die letzte Messung vor der ersten Vosoritid-Dosis) wurden ebenso zusammengefasst, mit dem Zusatz von 95%-Konfidenzgrenzen für den Mittelwert.</p> |

| | |
|-------------|---|
| | Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst. |
| BMN 111-202 | <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment gehört zu dem sekundären Endpunkt "Körperproportionsverhältnisse" und wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Die Veränderung wurden im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt. Anthropometrische Messungen wurden über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erhoben, um Genauigkeit und Konsistenz vor der Teilnahme an BMN 111-202 sicherzustellen. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet. Die Wachstumsmessungen wurden jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messbeurteilung, einschließlich der Beurteilung der Screening-Messungen) von einem Studienmitarbeiter erhoben, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die von einem Vertreter von BioMarin geschult wurde.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde an Baseline bestimmt und nach 183 Tagen (6-monats Zeitraum), sowie (im Verlauf der 18-monatigen Verlängerungsphase) nach 12, 18 und 24 Monaten.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeitspopulation.</p> |
| BMN 111-205 | <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment gehört zu dem sekundären Endpunkt "Körperproportionsverhältnisse" und wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Die Veränderung wurden im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt. Die Wachstumsmessungen wurden jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messbeurteilung, einschließlich der Beurteilung der Screening-Messungen) von einem Studienmitarbeiter erhoben, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die von einem Vertreter von BioMarin geschult wurde. Die Wachstumsparameter wurden bei jeder Bewertung 2-mal gemessen, der Mittelwert dieser Messungen wurde für die Zusammenfassungen und Analysen verwendet.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde an Baseline bestimmt, sowie nach 48 und 60 Monaten.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p> |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen

Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „Verhältnis Ober- zu Unterkörper“ als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Tabelle 4-115: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-302 im Laufe der Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

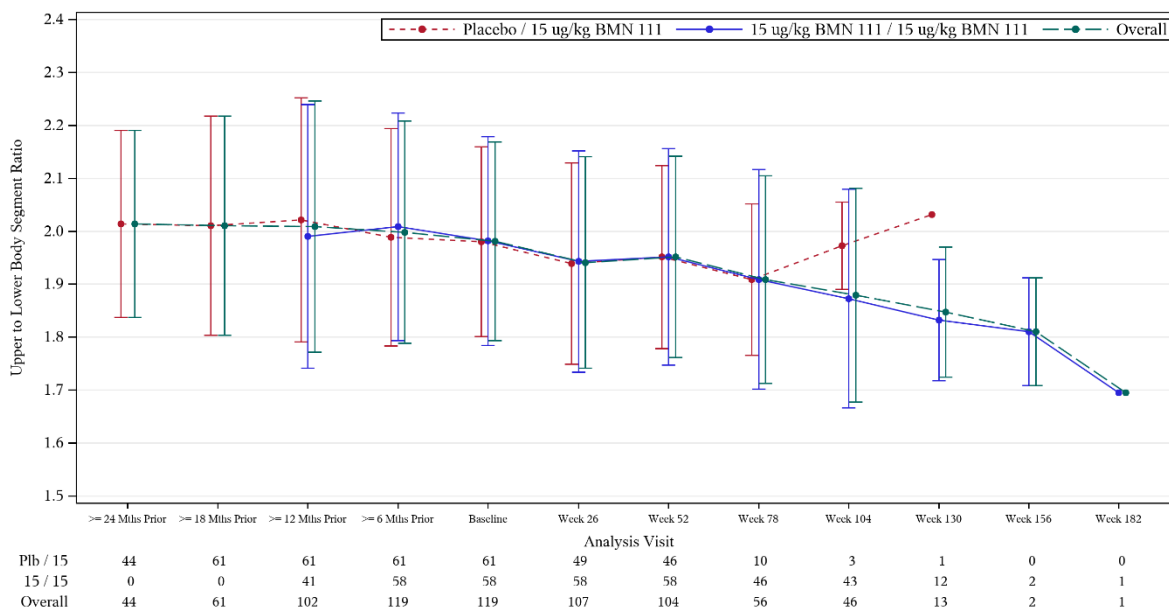
| Maß (Einheit) Besuch Ergebnisse | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|--|-------------------|-------------------|----------------------|
| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | | | |
| Baseline | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 1,98 (0,18) | 1,98 (0,20) | 1,98 (0,19) |
| Median | 1,96 | 2,01 | 1,99 |
| Min; Max | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 | 1,3; 2,4 |
| Woche 26 der Behandlung | | | |
| n | 49 | 58 | 107 |
| Mean (SD) | 1,94 (0,19) | 1,94 (0,21) | 1,94 (0,20) |
| Median | 1,92 | 1,96 | 1,95 |
| Min; Max | 1,6; 2,5 | 1,3; 2,3 | 1,3; 2,5 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a | | | |
| n | 49 | 58 | 107 |
| Mean (SD) | -0,04 (0,09) | -0,04 (0,09) | -0,04 (0,09) |
| Median | -0,03 | -0,05 | -0,04 |
| Min; Max | -0,5; 0,1 | -0,4; 0,2 | -0,5; 0,2 |
| 95% KI | -0,07; -0,02 | -0,06; -0,01 | -0,06; -0,02 |
| Woche 52 der Behandlung | | | |
| n | 46 | 58 | 104 |
| Mean (SD) | 1,95 (0,17) | 1,95 (0,20) | 1,95 (0,19) |
| Median | 1,95 | 1,97 | 1,96 |
| Min; Max | 1,6; 2,3 | 1,3; 2,3 | 1,3; 2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a | | | |
| n | 46 | 58 | 104 |
| Mean (SD) | -0,03 (0,08) | -0,03 (0,11) | -0,03 (0,10) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Median | -0,02 | -0,04 | -0,03 |
| Min; Max | -0,4; 0,1 | -0,2; 0,6 | -0,4; 0,6 |
| 95% KI | -0,05; -0,01 | -0,06; 0,00 | -0,05; -0,01 |
| Woche 78 der Behandlung | | | |
| n | 10 | 46 | 56 |
| Mean (SD) | 1,91 (0,14) | 1,91 (0,21) | 1,91 (0,20) |
| Median | 1,90 | 1,93 | 1,92 |
| Min; Max | 1,7; 2,1 | 1,3; 2,3 | 1,3; 2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a | | | |
| n | 10 | 46 | 56 |
| Mean (SD) | -0,09 (0,10) | -0,06 (0,08) | -0,06 (0,09) |
| Median | -0,04 | -0,05 | -0,04 |
| Min; Max | -0,3; 0,0 | -0,2; 0,2 | -0,3; 0,2 |
| 95% KI | -0,16; -0,02 | -0,08; -0,03 | -0,08; -0,04 |
| Woche 104 der Behandlung | | | |
| n | 3 | 43 | 46 |
| Mean (SD) | 1,97 (0,08) | 1,87 (0,21) | 1,88 (0,20) |
| Median | 1,94 | 1,88 | 1,88 |
| Min; Max | 1,9; 2,1 | 1,3; 2,3 | 1,3; 2,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a | | | |
| n | 3 | 43 | 46 |
| Mean (SD) | -0,08 (0,08) | -0,09 (0,11) | -0,09 (0,10) |
| Median | -0,05 | -0,10 | -0,09 |
| Min; Max | -0,2; 0,0 | -0,3; 0,1 | -0,3; 0,1 |
| 95% KI | -0,29; 0,12 | -0,12; -0,06 | -0,12; -0,06 |
| Woche 130 der Behandlung | | | |
| n | 1 | 12 | 13 |
| Mean (SD) | 2,03 (NA) | 1,83 (0,11) | 1,85 (0,12) |
| Median | 2,03 | 1,82 | 1,83 |
| Min; Max | 2,0; 2,0 | 1,7; 2,1 | 1,7; 2,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a | | | |
| n | 1 | 12 | 13 |
| Mean (SD) | -0,08 (NA) | -0,18 (0,14) | -0,17 (0,14) |
| Median | -0,08 | -0,18 | -0,18 |
| Min; Max | -0,1; -0,1 | -0,4; 0,0 | -0,4; 0,0 |
| 95% KI | NA; NA | -0,27; -0,09 | -0,25; -0,09 |
| Woche 156 der Behandlung | | | |
| n | 0 | 2 | 2 |
| Mean (SD) | NA (NA) | 1,81 (0,10) | 1,81 (0,10) |
| Median | NA | 1,81 | 1,81 |
| Min; Max | NA; NA | 1,7; 1,9 | 1,7; 1,9 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a | | | |
| n | 0 | 2 | 2 |
| Mean (SD) | NA (NA) | -0,14 (0,01) | -0,14 (0,01) |
| Median | NA | -0,14 | -0,14 |
| Min; Max | NA; NA | -0,2; -0,1 | -0,2; -0,1 |
| 95% KI | NA; NA | -0,24; -0,05 | -0,24; -0,05 |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; plc, Placebo; vos, Vosoritid; SD, Standardabweichung [standard deviation]. | | | |
| ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein Proband beendete den Besuch in Woche 182 und berichtete über ein mittleres Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten von 1,70 (Veränderung gegenüber Baseline von -0,19). | | | |

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020, Tabelle 11.4.1.3.1 und Tabelle 14.2.3.1.

Abbildung 4-22: Mittleres (\pm SD) Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



SD, Standardabweichung [standard deviation].

Als Baseline wurde der letzte Messwert vor der ersten Vosoritid-Dosis definiert. Bei vos/vos-Teilnehmern war Baseline daher gleich wie bei BMN 111-301. Bei plc/vos-Teilnehmern wurde Baseline unmittelbar vor BMN 111-302 ermittelt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020, Abbildung 11.4.1.3.1 und Abbildung 14.2.3.1A.

In der vos/vos-Gruppe nahm das Ausmaß der Verbesserung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment im Jahr 1 nach 2 Jahren der Vosoritid-Behandlung weiter zu; Ausgangswert war 1,98 [0,20], mit einer Veränderung von -0,03 (0,11) nach 52 Wochen Behandlung (n=58) und -0,09 (0,11) nach 104 Wochen Behandlung (n=43) gegenüber dem Ausgangswert. In der plc/vos-Gruppe war die Verbesserung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment im Jahr 1 konsistent mit derjenigen, die in der vos/vos-Gruppe beobachtet wurde; in der plc/vos-Gruppe betrug das mittlere (SD) Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment 1,98 (0,18) bei Studienbeginn, mit einer Veränderung von -0,03 (0,08) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen Behandlung (n=46) mit Vosoritid.

Zur Bewertung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment bei einer Untergruppe von Probanden mit der längsten Dauer der kontinuierlichen Vosoritid-Behandlung wird die Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment im Zeitverlauf für jede Behandlungsgruppe bei den Absolventen der Woche 78 und den Absolventen der Woche 130 dargestellt. Bei den 13 Probanden, die insgesamt 130 Wochen mit Vosoritid behandelt wurden, betrug das mittlere (SD) Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment zu Beginn der

Behandlung 2,02 (0,12) mit einer mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von -0,05 (0,07) nach 52 Behandlungswochen (n=13), -0,14 (0,11) nach 104 Behandlungswochen (n=10) und 0,17 (0,14) nach 130 Behandlungswochen (n=13).

Studie BMN 111-202 und BMN 111-205

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Veränderung Tag 183 und Monat 24 zu Baseline der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Kohorten 3 & 4 (N=18) |
|--|------------------|-----------------|-----------------------|
| Verhältnis von Ober- zu Unterkörper | | | |
| Baseline | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,911 (0,2286) | 1,962 (0,1822) | 1,933 (0,2049) |
| Median | 1,982 | 1,893 | 1,921 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,81; 2,07 | 1,82; 2,12 | 1,81; 2,07 |
| Min; Max | 1,45; 2,15 | 1,79; 2,24 | 1,45; 2,24 |
| Tag 183 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,887 (0,2101) | 1,931 (0,1293) | 1,907 (0,1754) |
| Median | 1,949 | 1,923 | 1,928 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,79; 2,06 | 1,84; 2,03 | 1,79; 2,06 |
| Min; Max | 1,47; 2,13 | 1,75; 2,13 | 1,47; 2,13 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Tag 183 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | -0,024 (0,0369) | -0,030 (0,0811) | -0,027 (0,0587) |
| Median | -0,015 | -0,033 | -0,025 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,05; 0,00 | -0,08; 0,02 | -0,05; 0,00 |
| Min; Max | -0,09; 0,02 | -0,16; 0,11 | -0,16; 0,11 |
| 95% KI | -0,05; 0,00 | -0,10; 0,04 | -0,06; 0,00 |
| p-Wert | 0,0743 | 0,3265 | 0,0719 |
| Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,844 (0,2110) | 1,840 (0,1274) | 1,842 (0,1739) |
| Median | 1,880 | 1,851 | 1,856 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,80; 1,98 | 1,77; 1,89 | 1,80; 1,93 |
| Min; Max | 1,40; 2,10 | 1,63; 2,06 | 1,40; 2,10 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | -0,067 (0,0451) | -0,121 (0,1058) | -0,091 (0,0804) |
| Median | -0,052 | -0,129 | -0,074 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,10; -0,03 | -0,17; -0,04 | -0,13; -0,03 |
| Min; Max | -0,13; -0,01 | -0,31; 0,03 | -0,31; 0,03 |
| 95% KI | -0,10; -0,03 | -0,21; -0,03 | -0,13; -0,05 |
| p-Wert | 0,0012 | 0,0142 | 0,0002 |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. ^a Veränderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Der zweiseitige p-Wert basiert auf dem gepaarten t-Test. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2. | | | |

Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment bei Studienbeginn und die Veränderung von Studienbeginn über den gesamten Studienzeitraum für Kohorte 3 (15 µg/kg SC täglich) und Kohorte 4 (30 µg/kg SC täglich) zeigt keine signifikanten Unterschiede in den Körperproportionen über den 24-monatigen Behandlungszeitraum mit beiden Dosen.

Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline im Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment bei Probanden, die 15 µg/kg SC täglich in Kohorte 3 (n=10) erhielten, waren; an Tag 183: -0,024 (95% KI -0,05, 0,00; P=0,0743) und bei 24 Monaten: -0,067 (95% KI -0,10, -0,03; P=0,0012).

Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline im Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment bei Probanden, die 30 µg/kg SC täglich in Kohorte 4 (n=8) erhielten, waren; an Tag 183: -0,030 (95% KI -0,10, 0,04; P=0,3265) und bei 24 Monaten: -0,121 (95% KI -0,21, -0,03; P=0,0142).

4.3.2.3.3.4 Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-302 | <p>Der Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten folgt derselben Operationalisierung wie die Studie BMN 111-301.</p> <p>Die folgenden Körperproportionsverhältnisse wurden evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Ferslänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> |
| BMN 111-202 | <p>Der Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten umfasst folgende Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Ferslänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe <p>Zeitraum der Messung: 24 Monate</p> <p>Die Veränderung des Endpunkts Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten wurde nach 183 Tagen, nach 12 Monaten, nach 18 Monaten und nach 24 Monaten gegenüber Baseline verglichen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeitspopulation.</p> |
| BMN 111-205 | <p>Der Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten umfasst folgende Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Ferslänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe <p>Zeitraum der Messung: 66 Monate</p> <p>Die Veränderung des Endpunkts Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten wurde nach 48 Monaten und nach 66 Monaten gegenüber Baseline verglichen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p> |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung

transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „Körperproportionsverhältnis“ als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

BMN 111-302

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

Es gab keine Veränderung in den anderen Körperproportionsverhältnissen über die Zeit, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Fersenlänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-302, Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Maß Besuch Ergebnisse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|--|---|--|----------------------|
| Verhältnis zwischen Armspannweite und Stehhöhe | | | |
| Baseline | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 0,90 (0,04) | 0,90 (0,06) | 0,90 (0,05) |
| Median | 0,90 | 0,90 | 0,90 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,87; 0,93 | 0,87; 0,92 | 0,87; 0,92 |
| Min; Max | 0,8; 1,0 | 0,8; 1,2 | 0,8; 1,2 |
| Woche 26 | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 0,91 (0,04) | 0,89 (0,04) | 0,90 (0,04) |
| Median | 0,91 | 0,89 | 0,90 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,86; 0,93 | 0,87; 0,92 | 0,87; 0,92 |
| Min; Max | 0,8; 1,0 | 0,8; 1,0 | 0,8; 1,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,01) | -0,01 (0,04) | -0,01 (0,04) |
| Median | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,01; 0,00 | -0,01; 0,01 | -0,01; 0,00 |
| Min; Max | 0,0; 0,0 | -0,3; 0,0 | -0,3; 0,0 |
| 95% KI | -0,01; 0,00 | -0,02; 0,00 | -0,02; 0,00 |
| Woche 52 | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

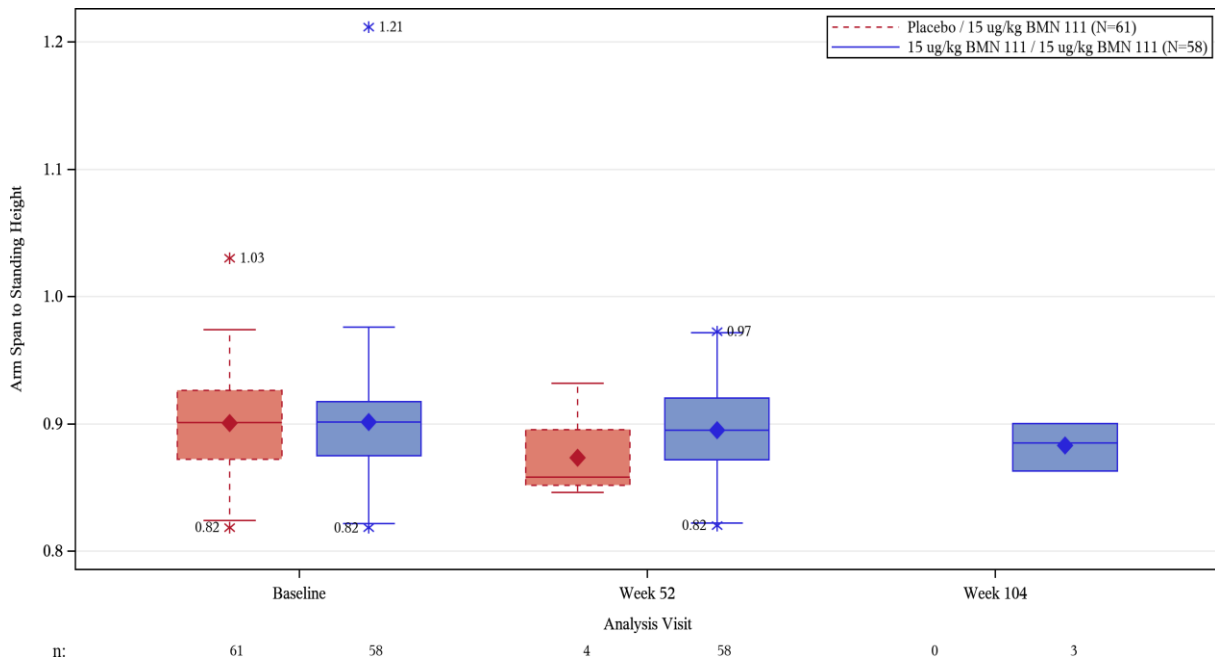
| | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Mean (SD) | 0,87 (0,04) | 0,90 (0,04) | 0,89 (0,04) |
| Median | 0,86 | 0,90 | 0,89 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,85; 0,90 | 0,87; 0,92 | 0,86; 0,92 |
| Min; Max | 0,8; 0,9 | 0,8; 1,0 | 0,8; 1,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |
| Mean (SD) | -0,01 (0,01) | -0,01 (0,04) | -0,01 (0,04) |
| Median | -0,01 | 0,00 | 0,00 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,01; 0,00 | -0,01; 0,01 | -0,01; 0,00 |
| Min; Max | 0,0; 0,0 | -0,3; 0,0 | -0,3; 0,0 |
| 95% KI | -0,02; 0,00 | -0,02; 0,01 | -0,02; 0,00 |
| Woche 78 | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | 0,85 (NA) | 0,89 (0,04) | 0,88 (0,04) |
| Median | 0,85 | 0,87 | 0,87 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,85; 0,85 | 0,86; 0,92 | 0,86; 0,92 |
| Min; Max | 0,8; 0,8 | 0,8; 1,0 | 0,8; 1,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | -0,01 (NA) | 0,00 (0,02) | 0,00 (0,01) |
| Median | -0,01 | 0,01 | 0,00 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,01; -0,01 | -0,02; 0,01 | -0,02; 0,01 |
| Min; Max | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | NA; NA | -0,01; 0,01 | -0,01; 0,01 |
| Woche 104 | | | |
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | 0,88 (0,02) | 0,88 (0,02) |
| Median | | 0,89 | 0,89 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,86; 0,90 | 0,86; 0,90 |
| Min; Max | | 0,9; 0,9 | 0,9; 0,9 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a | | | |
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | -0,01 (0,01) | -0,01 (0,01) |
| Median | | -0,01 | -0,01 |
| 25. und 75. Perzentil | | -0,02; -0,01 | -0,02; -0,01 |
| Min; Max | | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | | -0,03; 0,00 | -0,03; 0,00 |
| Woche 130 | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | 0,87 (NA) | 0,87 (NA) |
| Median | | 0,87 | 0,87 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,87; 0,87 | 0,87; 0,87 |
| Min; Max | | 0,9; 0,9 | 0,9; 0,9 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | -0,01 (NA) | -0,01 (NA) |
| Median | | -0,01 | -0,01 |
| 25. und 75. Perzentil | | -0,01; -0,01 | -0,01; -0,01 |
| Min; Max | | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | | NA; NA | NA; NA |

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

^A Die Veränderung gegenüber zu Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.1.

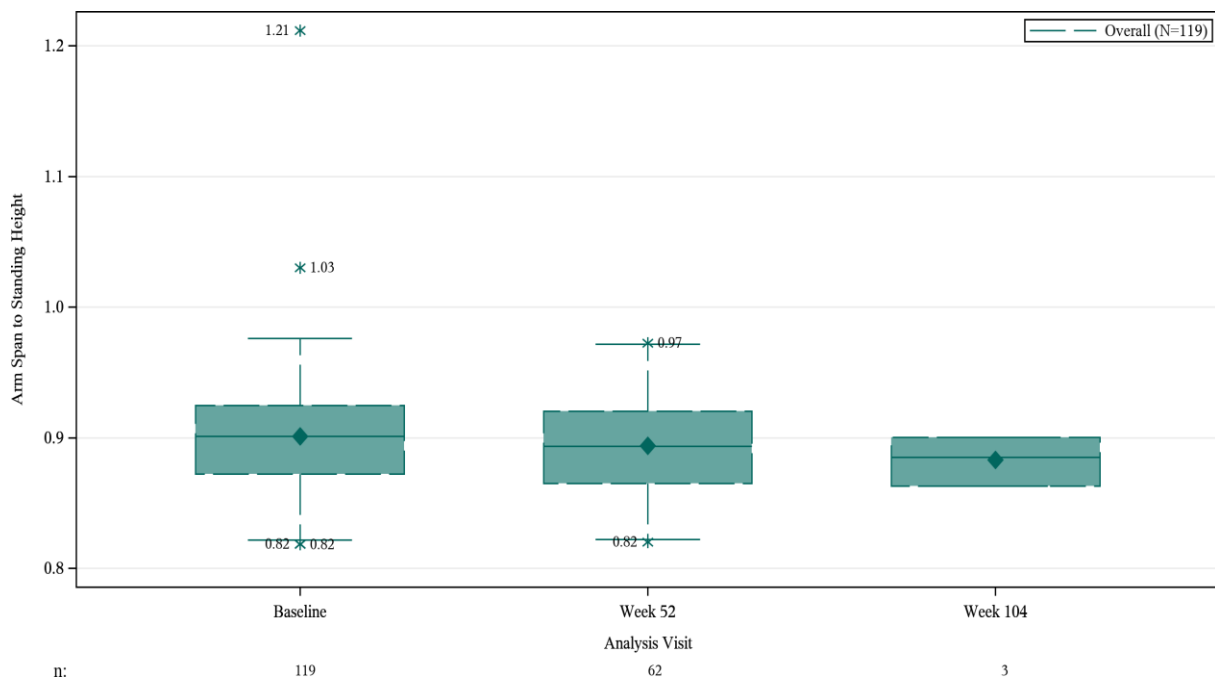
Abbildung 4-23: Box-Plot des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.1A

Abbildung 4-24: Box-Plot des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5 Perzentil (Whiskers). Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.1B

Das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe betrug zu Beginn der Studie 0,90 (0,04) für die plc/vos-Gruppe und 0,90 (0,06) für die vos/vos-Gruppe. Es gab keine Veränderung des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe im Laufe der Zeit in beiden Gruppen. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 26 (n=14) 0,00 (0,01); in Woche 52 (n=4) -0,01 (0,01). Für die vos/vos-Gruppe war die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 78 (n=13) war 0,00 (0,02); für Woche 104 (n=3), -0,01 (0,01).

Tabelle 4-119: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Maß Besuch Ergebnisse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|---|---|--|----------------------|
| Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge | | | |
| Baseline | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |

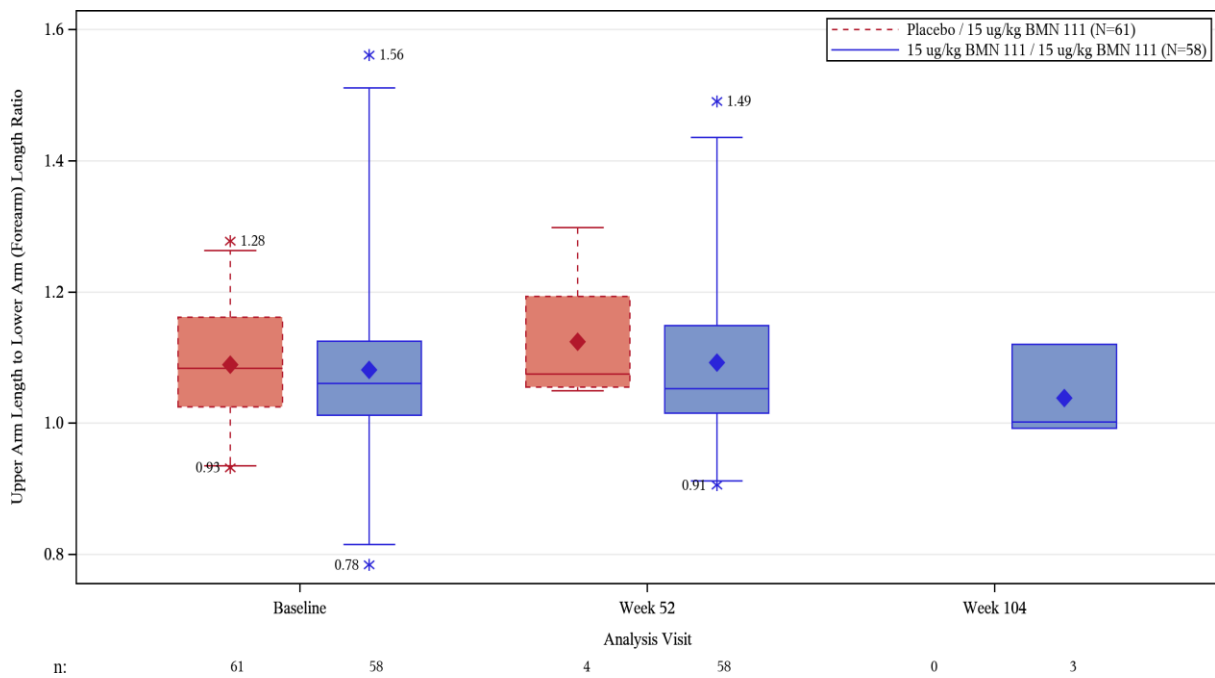
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | |
|--|--------------|-------------|-------------|
| Mean (SD) | 1,09 (0,09) | 1,08 (0,14) | 1,09 (0,11) |
| Median | 1,08 | 1,06 | 1,07 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,02; 1,16 | 1,01; 1,13 | 1,02; 1,15 |
| Min; Max | 0,9; 1,3 | 0,8; 1,6 | 0,8; 1,6 |
| Woche 26 | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 1,08 (0,13) | 1,09 (0,13) | 1,09 (0,13) |
| Median | 1,10 | 1,06 | 1,06 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,04; 1,12 | 1,01; 1,17 | 1,01; 1,16 |
| Min; Max | 0,8; 1,4 | 0,9; 1,5 | 0,8; 1,5 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,10) | 0,01 (0,09) | 0,01 (0,09) |
| Median | 0,01 | 0,00 | 0,00 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,05; 0,06 | -0,05; 0,05 | -0,05; 0,05 |
| Min; Max | -0,3; 0,2 | -0,1; 0,2 | -0,3; 0,2 |
| 95% KI | -0,06; 0,06 | -0,01; 0,04 | -0,01; 0,03 |
| Woche 52 | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |
| Mean (SD) | 1,12 (0,12) | 1,09 (0,13) | 1,09 (0,13) |
| Median | 1,08 | 1,05 | 1,06 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,06; 1,19 | 1,02; 1,15 | 1,02; 1,15 |
| Min; Max | 1,0; 1,3 | 0,9; 1,5 | 0,9; 1,5 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |
| Mean (SD) | -0,01 (0,06) | 0,01 (0,10) | 0,01 (0,10) |
| Median | -0,03 | 0,00 | -0,01 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,04; 0,03 | -0,05; 0,06 | -0,05; 0,06 |
| Min; Max | -0,1; 0,1 | -0,2; 0,3 | -0,2; 0,3 |
| 95% KI | -0,10; 0,09 | -0,02; 0,04 | -0,02; 0,04 |
| Woche 78 | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | 1,19 (NA) | 1,03 (0,06) | 1,05 (0,07) |
| Median | 1,19 | 1,03 | 1,03 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,19; 1,19 | 1,00; 1,06 | 1,00; 1,07 |
| Min; Max | 1,2; 1,2 | 0,9; 1,2 | 0,9; 1,2 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | -0,03 (NA) | 0,04 (0,14) | 0,03 (0,14) |
| Median | -0,03 | 0,04 | 0,03 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,03; -0,03 | -0,10; 0,14 | -0,10; 0,14 |
| Min; Max | 0,0; 0,0 | -0,2; 0,2 | -0,2; 0,2 |
| 95% KI | NA; NA | -0,05; 0,12 | -0,05; 0,11 |
| Woche 104 | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | |
|--|---|-------------|-------------|
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | 1,04 (0,07) | 1,04 (0,07) |
| Median | | 1,00 | 1,00 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,99; 1,12 | 0,99; 1,12 |
| Min; Max | | 1,0; 1,1 | 1,0; 1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a | | | |
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | 0,02 (0,08) | 0,02 (0,08) |
| Median | | -0,01 | -0,01 |
| 25. und 75. Perzentil | | -0,05; 0,10 | -0,05; 0,10 |
| Min; Max | | 0,0; 0,1 | 0,0; 0,1 |
| 95% KI | | -0,18; 0,21 | -0,18; 0,21 |
| Woche 130 | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | 1,07 (NA) | 1,07 (NA) |
| Median | | 1,07 | 1,07 |
| 25. und 75. Perzentil | | 1,07; 1,07 | 1,07; 1,07 |
| Min; Max | | 1,1; 1,1 | 1,1; 1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | 0,05 (NA) | 0,05 (NA) |
| Median | | 0,05 | 0,05 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,05; 0,05 | 0,05; 0,05 |
| Min; Max | | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | | NA; NA | NA; NA |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. | | | |
| ^A Die Veränderung gegenüber zu Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. | | | |
| Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.2. | | | |

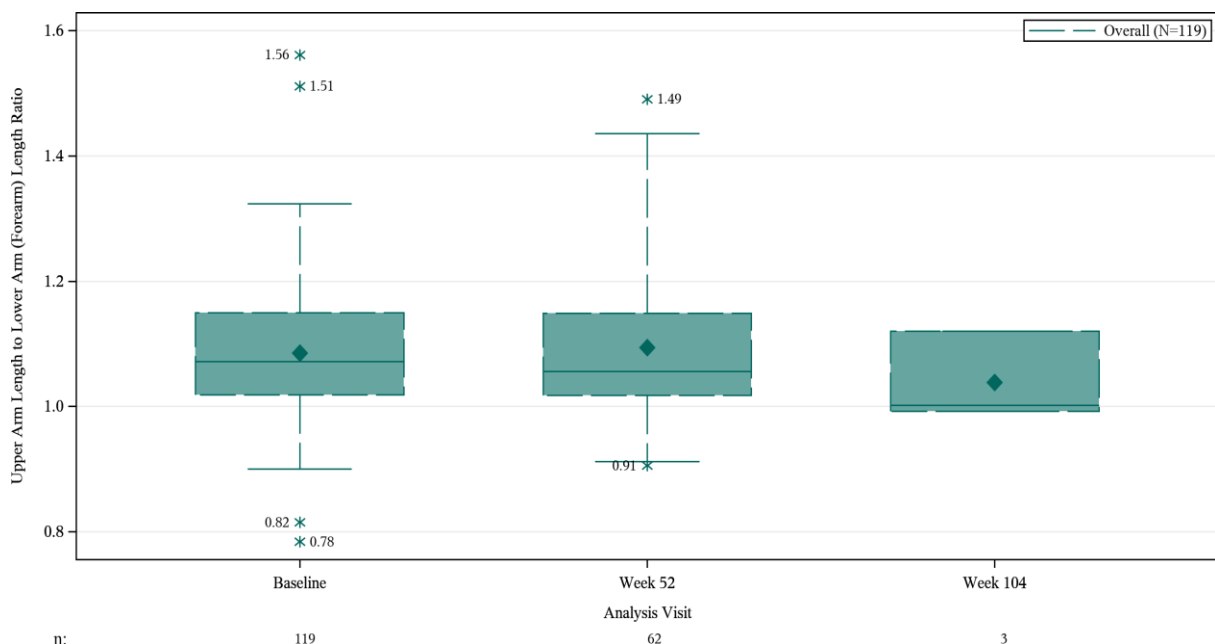
Abbildung 4-25: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.2A

Abbildung 4-26: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.2B

Das Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarm bei Studienbeginn betrug 1,09 (0,09) in der plc/vos-Gruppe und 1,08 (0,14) in der vos/vos-Gruppe. Es gab keine Veränderung des Verhältnisses von Ober- zu Unterarmlänge im Laufe der Zeit in beiden Gruppen. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 26 (n=14) und Woche 52 (n=4) betrug 0,00 (0,10) und -0,01 (0,06). Für die vos/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 78 (n=13) bei 0,04 (0,14); in Woche 104 (n=3) bei 0,02 (0,08).

Tabelle 4-120: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Knie- zu Fersenhöhe im Zeitverlauf (FAS) - Weitere Untersuchungen

| Messung Besuch Ergebnisse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|--|---|--|----------------------|
| Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Knie- zu Fersenhöhe | | | |
| Baseline | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 0,67 (0,05) | 0,65 (0,07) | 0,66 (0,06) |
| Median | 0,67 | 0,65 | 0,66 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,64; 0,71 | 0,60; 0,70 | 0,62; 0,70 |
| Min; Max | 0,5; 0,8 | 0,5; 0,8 | 0,5; 0,8 |
| Woche 26 | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 0,68 (0,07) | 0,67 (0,06) | 0,67 (0,06) |
| Median | 0,67 | 0,67 | 0,67 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,65; 0,71 | 0,62; 0,72 | 0,63; 0,71 |
| Min; Max | 0,5; 0,8 | 0,6; 0,9 | 0,5; 0,9 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 0,02 (0,04) | 0,02 (0,07) | 0,02 (0,07) |
| Median | 0,03 | 0,02 | 0,02 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,00; 0,04 | -0,01; 0,06 | -0,01; 0,05 |
| Min; Max | -0,1; 0,1 | -0,1; 0,3 | -0,1; 0,3 |
| 95% KI | 0,00; 0,05 | 0,00; 0,04 | 0,00; 0,04 |
| Woche 52 | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |
| Mean (SD) | 0,68 (0,06) | 0,66 (0,07) | 0,66 (0,07) |
| Median | 0,69 | 0,66 | 0,66 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,63; 0,73 | 0,61; 0,72 | 0,61; 0,72 |
| Min; Max | 0,6; 0,7 | 0,5; 0,8 | 0,5; 0,8 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |

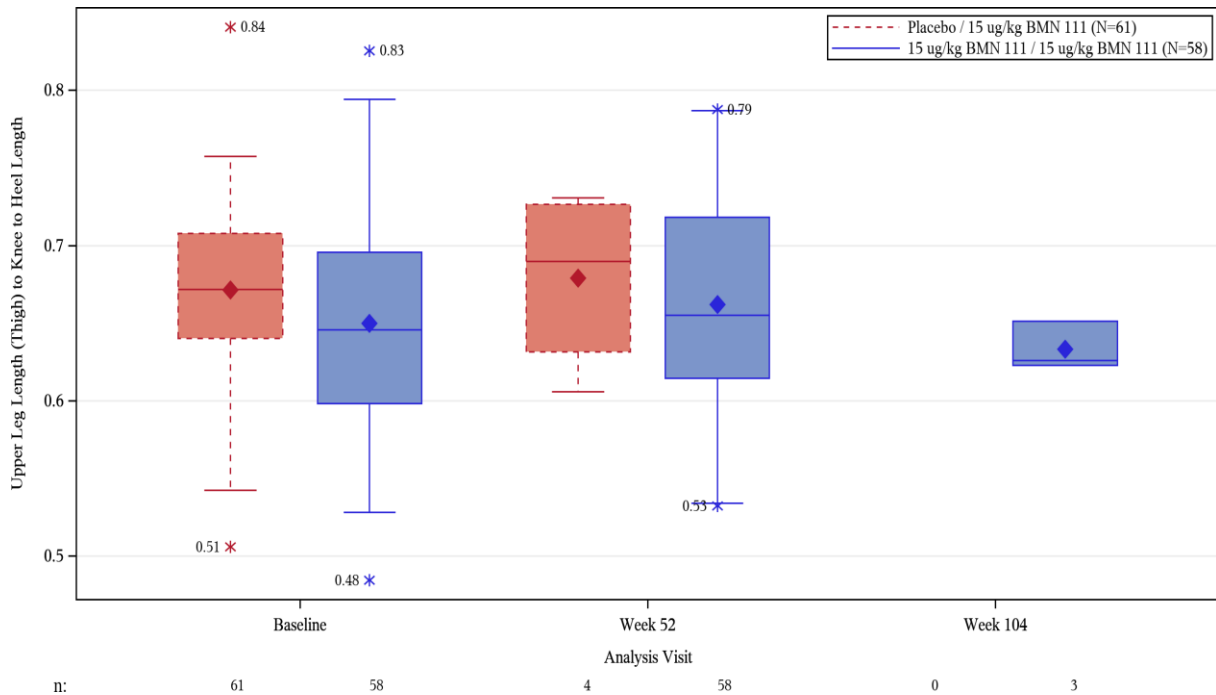
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Mean (SD) | 0,03 (0,04) | 0,01 (0,06) | 0,01 (0,06) |
| Median | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,01; 0,06 | -0,03; 0,05 | -0,03; 0,05 |
| Min; Max | 0,0; 0,1 | -0,2; 0,2 | -0,2; 0,2 |
| 95% KI | -0,05; 0,10 | -0,01; 0,03 | 0,00; 0,03 |
| Woche 78 | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | 0,73 (NA) | 0,66 (0,05) | 0,67 (0,06) |
| Median | 0,73 | 0,64 | 0,64 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,73; 0,73 | 0,62; 0,67 | 0,62; 0,70 |
| Min; Max | 0,7; 0,7 | 0,6; 0,8 | 0,6; 0,8 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | 0,08 (NA) | 0,04 (0,08) | 0,04 (0,08) |
| Median | 0,08 | 0,05 | 0,05 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,08; 0,08 | 0,01; 0,08 | 0,01; 0,08 |
| Min; Max | 0,1; 0,1 | -0,1; 0,2 | -0,1; 0,2 |
| 95% KI | NA; NA | -0,01; 0,08 | -0,01; 0,08 |
| Woche 104 | | | |
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | 0,63 (0,02) | 0,63 (0,02) |
| Median | | 0,63 | 0,63 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,62; 0,65 | 0,62; 0,65 |
| Min; Max | | 0,6; 0,7 | 0,6; 0,7 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a | | | |
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | 0,03 (0,02) | 0,03 (0,02) |
| Median | | 0,03 | 0,03 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,02; 0,05 | 0,02; 0,05 |
| Min; Max | | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | | -0,01; 0,07 | -0,01; 0,07 |
| Woche 130 | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | 0,67 (NA) | 0,67 (NA) |
| Median | | 0,67 | 0,67 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,67; 0,67 | 0,67; 0,67 |
| Min; Max | | 0,7; 0,7 | 0,7; 0,7 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | 0,04 (NA) | 0,04 (NA) |
| Median | | 0,04 | 0,04 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,04; 0,04 | 0,04; 0,04 |
| Min; Max | | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | | NA; NA | NA; NA |

KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

^a Die Veränderung gegenüber zu Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.3

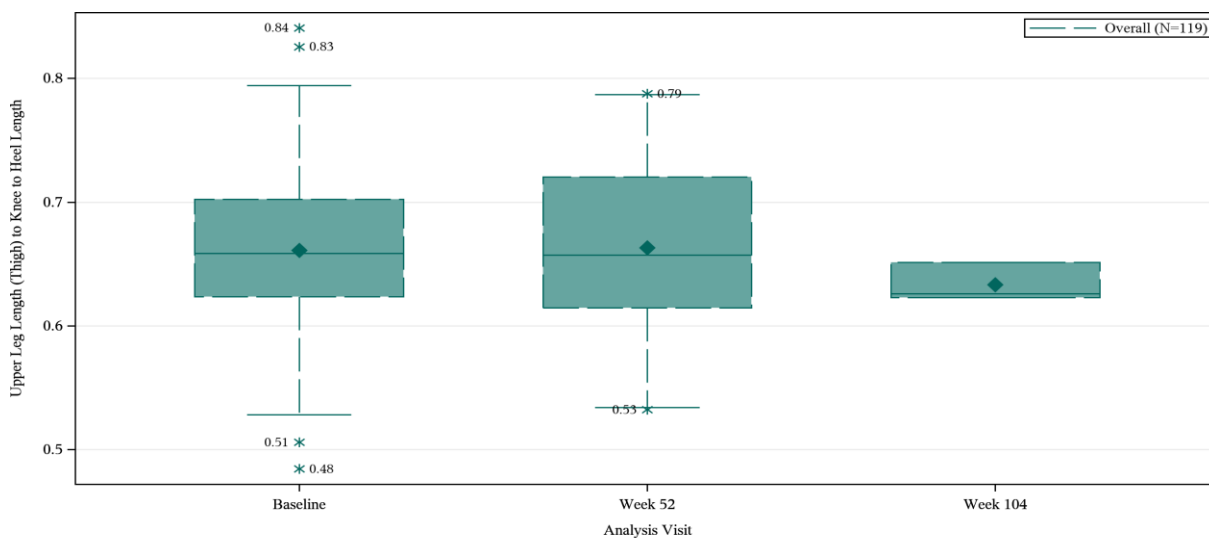
Abbildung 4-27: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenhöhe über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2.5. und 97.5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.3A

Abbildung 4-28: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenhöhe über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.3B

Das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Unterschenkellänge betrug bei Baseline 0,67 (0,05) für die plc/vos-Gruppe und 0,65 (0,07) für die vos/vos-Gruppe. Das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenhöhe veränderte sich in keiner der beiden Gruppen im Laufe der Zeit gegenüber dem Ausgangswert. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 26 (n=14) 0,02 (0,04); für Woche 52 (n=4) und 0,03 (0,04). Für die vos/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 78 (n=13) war 0,04 (0,08); für Woche 104 (n=3), 0,03 (0,02).

Tabelle 4-121: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf (FAS) - Weitere Untersuchungen

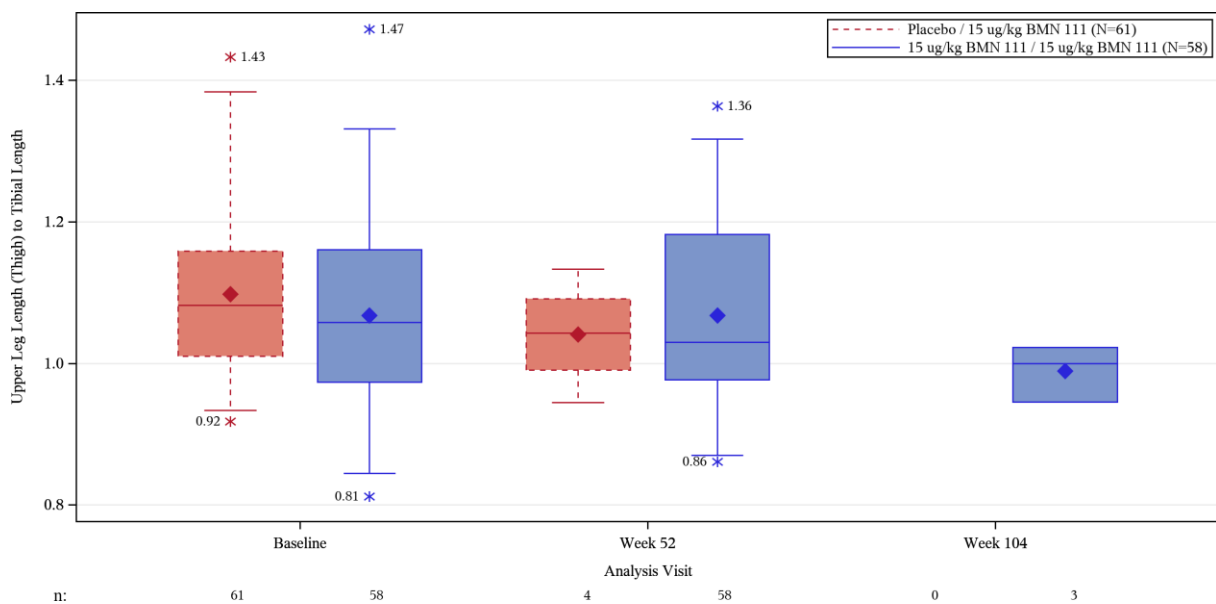
| Maß Besuch Ergebnisse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|--|---|--|----------------------|
| Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge | | | |
| Baseline | | | |
| n | 61 | 58 | 119 |
| Mean (SD) | 1,10 (0,11) | 1,07 (0,13) | 1,08 (0,12) |
| Median | 1,08 | 1,06 | 1,07 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,01; 1,16 | 0,97; 1,16 | 1,00; 1,16 |
| Min; Max | 0,9; 1,4 | 0,8; 1,5 | 0,8; 1,5 |
| Woche 26 | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 1,10 (0,17) | 1,09 (0,13) | 1,09 (0,13) |
| Median | 1,09 | 1,07 | 1,08 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,00; 1,18 | 0,99; 1,16 | 0,99; 1,17 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Min; Max | 0,9; 1,5 | 0,9; 1,5 | 0,9; 1,5 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a | | | |
| n | 14 | 58 | 72 |
| Mean (SD) | 0,02 (0,13) | 0,02 (0,13) | 0,02 (0,12) |
| Median | 0,04 | 0,01 | 0,01 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,00; 0,10 | -0,03; 0,06 | -0,02; 0,06 |
| Min; Max | -0,3; 0,3 | -0,3; 0,5 | -0,3; 0,5 |
| 95% KI | -0,05; 0,10 | -0,01; 0,05 | -0,01; 0,05 |
| Woche 52 | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |
| Mean (SD) | 1,04 (0,08) | 1,07 (0,13) | 1,07 (0,13) |
| Median | 1,04 | 1,03 | 1,03 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,99; 1,09 | 0,98; 1,18 | 0,98; 1,18 |
| Min; Max | 0,9; 1,1 | 0,9; 1,4 | 0,9; 1,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a | | | |
| n | 4 | 58 | 62 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,01) | 0,00 (0,10) | 0,00 (0,10) |
| Median | 0,00 | 0,02 | 0,01 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,02; 0,01 | -0,07; 0,07 | -0,05; 0,06 |
| Min; Max | 0,0; 0,0 | -0,3; 0,2 | -0,3; 0,2 |
| 95% KI | -0,03; 0,02 | -0,03; 0,03 | -0,02; 0,02 |
| Woche 78 | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | 1,06 (NA) | 1,05 (0,10) | 1,06 (0,10) |
| Median | 1,06 | 1,03 | 1,04 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,06; 1,06 | 0,99; 1,08 | 0,99; 1,08 |
| Min; Max | 1,1; 1,1 | 0,9; 1,2 | 0,9; 1,2 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a | | | |
| n | 1 | 13 | 14 |
| Mean (SD) | 0,02 (NA) | 0,06 (0,11) | 0,06 (0,11) |
| Median | 0,02 | 0,06 | 0,04 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,02; 0,02 | -0,01; 0,11 | -0,01; 0,11 |
| Min; Max | 0,0; 0,0 | -0,1; 0,3 | -0,1; 0,3 |
| 95% KI | NA; NA | 0,00; 0,13 | 0,00; 0,12 |
| Woche 104 | | | |
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | 0,99 (0,04) | 0,99 (0,04) |
| Median | | 1,00 | 1,00 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,95; 1,02 | 0,95; 1,02 |
| Min; Max | | 0,9; 1,0 | 0,9; 1,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a | | | |
| n | 0 | 3 | 3 |
| Mean (SD) | | 0,06 (0,03) | 0,06 (0,03) |
| Median | | 0,06 | 0,06 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,03; 0,10 | 0,03; 0,10 |
| Min; Max | | 0,0; 0,1 | 0,0; 0,1 |
| 95% KI | | -0,02; 0,15 | -0,02; 0,15 |
| Woche 130 | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | 0,99 (NA) | 0,99 (NA) |
| Median | | 0,99 | 0,99 |

| | | | |
|--|---|------------|------------|
| 25. und 75. Perzentil | | 0,99; 0,99 | 0,99; 0,99 |
| Min; Max | | 1,0; 1,0 | 1,0; 1,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a | | | |
| n | 0 | 1 | 1 |
| Mean (SD) | | 0,03 (NA) | 0,03 (NA) |
| Median | | 0,03 | 0,03 |
| 25. und 75. Perzentil | | 0,03; 0,03 | 0,03; 0,03 |
| Min; Max | | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | | NA; NA | NA; NA |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. | | | |
| ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.4. | | | |

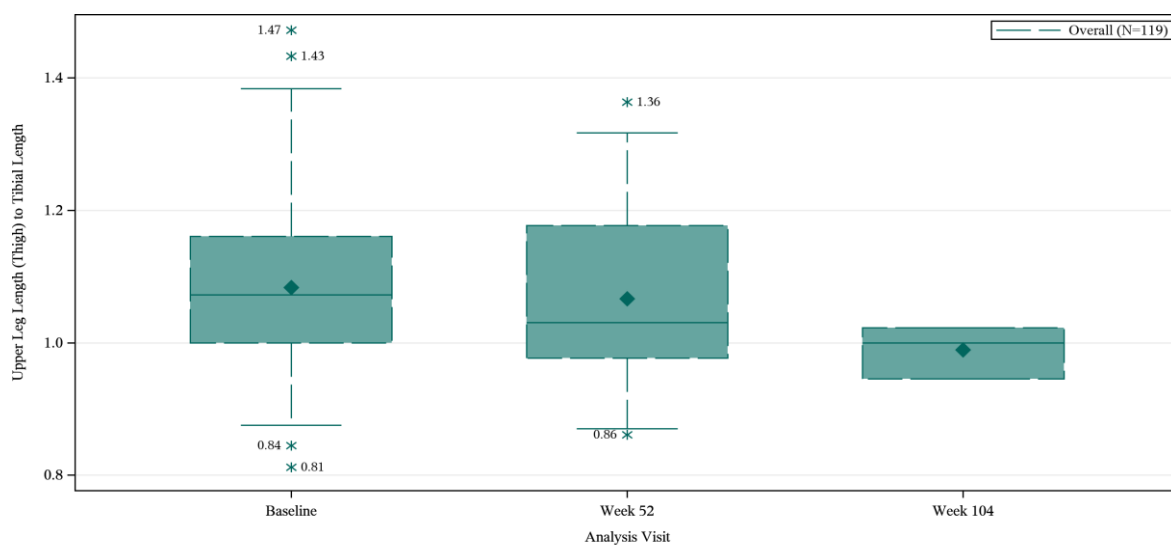
Abbildung 4-29: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Tibiallänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.4A

Abbildung 4-30: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkel­länge zu Tibialänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



n: 119, 62, 3
 Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil (Schnurrhaare). Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.4B

Das Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Tibialänge betrug bei Studienbeginn 1,10 (0,11) für die plc/vos-Gruppe und 1,07 (0,13) für die vos/vos-Gruppe. Es gab keine Veränderung des Verhältnisses von Oberschenkel- zu Tibialänge im Laufe der Zeit in beiden Gruppen. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 26 (n=14) 0,02 (0,13); für Woche 52 (n=4), 0,00 (0,01). Für die vos/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung vom Ausgangswert in Woche 78 (n=13) 0,06 (0,11); für Woche 104 (n=3), 0,06 (0,03).

Studie BMN 111-202

In Übereinstimmung mit den Körperproportionen für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörper wurden keine bedeutenden Veränderungen für das Verhältnis von Oberarm zu Unterarm und Oberschenkel zu Unterschenkel beobachtet, weder nach 6 Monaten noch in der Langzeitverlängerungsstudie.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Verhältnis Oberarm­länge zu Unterarm­länge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 Verhältnis von Oberarm­länge zu Unterarm­länge | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Kohorte 3&4 (N=18) |
|--|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Baseline | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,130 (0,1190) | 1,106 (0,0816) | 1,120 (0,1020) |
| Median | 1,135 | 1,095 | 1,114 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,04; 1,20 | 1,05; 1,13 | 1,04; 1,18 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | |
|---|----------------|-----------------|----------------|
| Min; Max | 0,98; 1,37 | 1,02; 1,28 | 0,98; 1,37 |
| Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,167 (0,1120) | 1,080 (0,0808) | 1,128 (0,1065) |
| Median | 1,150 | 1,067 | 1,120 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,09; 1,19 | 1,02; 1,12 | 1,04; 1,18 |
| Min; Max | 1,04; 1,45 | 0,98; 1,23 | 0,98; 1,45 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 0,037 (0,0673) | -0,027 (0,0504) | 0,009 (0,0671) |
| Median | 0,028 | -0,028 | 0,006 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,01; 0,09 | -0,06; 0,00 | -0,05; 0,06 |
| Min; Max | -0,06; 0,15 | -0,10; 0,07 | -0,10; 0,15 |
| 95% KI | -0,01; 0,08 | -0,07; 0,02 | -0,02; 0,04 |
| p-Wert | 0,1177 | 0,1791 | 0,5922 |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert - Baseline. *Datenerhebung für den Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2. | | | |

Tabelle 4-123: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- und Fersenlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenlänge | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Kohorte 3&4 (N=18) |
|--|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Baseline | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 0,687 (0,0268) | 0,691 (0,0847) | 0,689 (0,0578) |
| Median | 0,697 | 0,683 | 0,690 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,66; 0,71 | 0,62; 0,73 | 0,66; 0,71 |
| Min; Max | 0,64; 0,71 | 0,60; 0,86 | 0,60; 0,86 |
| Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 0,697 (0,0550) | 0,658 (0,0465) | 0,679 (0,0538) |
| Median | 0,692 | 0,651 | 0,664 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,65; 0,76 | 0,63; 0,68 | 0,65; 0,71 |
| Min; Max | 0,63; 0,77 | 0,58; 0,74 | 0,58; 0,77 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 0,010 (0,0503) | -0,033 (0,1065) | -0,009 (0,0806) |
| Median | 0,004 | 0,003 | 0,004 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,00; 0,05 | -0,06; 0,03 | -0,03; 0,05 |
| Min; Max | -0,08; 0,07 | -0,27; 0,06 | -0,27; 0,07 |
| 95% KI | -0,03; 0,05 | -0,12; 0,06 | -0,05; 0,03 |
| p-Wert | 0,5568 | 0,4090 | 0,6302 |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert - Baseline. | | | |

*Datenerhebung für den Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ).
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2

Tabelle 4-124: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge:
Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten
Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) –
Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Kohorte 3&4 (N=18) |
|--|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Baseline | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,107 (0,0607) | 1,061 (0,1341) | 1,087 (0,0996) |
| Median | 1,091 | 0,999 | 1,089 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,08; 1,13 | 0,95; 1,20 | 1,01; 1,16 |
| Min; Max | 1,01; 1,23 | 0,93; 1,25 | 0,93; 1,25 |
| Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 1,121 (0,1050) | 1,049 (0,0965) | 1,089 (0,1050) |
| Median | 1,105 | 1,019 | 1,082 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,05; 1,15 | 0,99; 1,13 | 1,01; 1,14 |
| Min; Max | 0,99; 1,36 | 0,92; 1,21 | 0,92; 1,36 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24 | | | |
| n | 10 | 8 | 18 |
| Mean (SD) | 0,014 (0,0888) | -0,012 (0,1477) | 0,003 (0,1155) |
| Median | 0,019 | 0,028 | 0,023 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,00; 0,04 | -0,05; 0,04 | 0,00; 0,04 |
| Min; Max | -0,14; 0,14 | -0,32; 0,19 | -0,32; 0,19 |
| 95% KI | -0,05; 0,08 | -0,14; 0,11 | -0,05; 0,06 |
| p-Wert | 0,6341 | 0,8308 | 0,9269 |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Die Datenerhebung für die Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2. | | | |

Tabelle 4-125: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zur Größe:
Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten
Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) –
Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 Verhältnis von Armspannweite* zu Größe | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=8) | Kohorte 3&4 (N=18) |
|--|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Baseline | | | |
| n | 4 | 7 | 11 |
| Mean (SD) | 0,913 (0,0123) | 0,893 (0,0284) | 0,901 (0,0251) |
| Median | 0,914 | 0,886 | 0,909 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,90; 0,92 | 0,88; 0,92 | 0,89; 0,92 |
| Min; Max | 0,90; 0,93 | 0,85; 0,93 | 0,85; 0,93 |
| Monat 24 | | | |

| | | | |
|---|----------------|-----------------|-----------------|
| n | 5 | 8 | 13 |
| Mean (SD) | 0,911 (0,0139) | 0,893 (0,0387) | 0,900 (0,0318) |
| Median | 0,909 | 0,916 | 0,916 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,90; 0,92 | 0,87; 0,92 | 0,90; 0,92 |
| Min; Max | 0,90; 0,93 | 0,81; 0,92 | 0,81; 0,93 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24 | | | |
| n | 5 | 8 | 13 |
| Mean (SD) | 0,000 (0,0123) | -0,006 (0,0290) | -0,004 (0,0234) |
| Median | 0,003 | -0,014 | -0,006 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,01; 0,00 | -0,03; 0,02 | -0,02; 0,01 |
| Min; Max | -0,02; 0,01 | -0,04; 0,04 | -0,04; 0,04 |
| 95% KI | -0,02; 0,01 | -0,03; 0,02 | -0,02; 0,01 |
| p-Wert | 0,9434 | 0,5665 | 0,5543 |
| KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. *Datenerhebung für den Parameter war fakultativ (Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Die Datenerhebung für die Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2. | | | |

Studie BMN 111-205

Es gab keine Verschlechterung der Körper-Proportionen im Laufe der Zeit.

Das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe bei Studienbeginn war 0,91 (0,02), 0,88 (0,05), 0,91 (0,01) und 0,90 (0,03) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Mittlere (SD) Veränderung zu Baseline in Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war 0,00 (0,01), -0,02 (0,02), 0,02 (0,01) und 0,00 (0,03). Für alle Kohorten zusammengenommen war die mittlere (SD) Veränderung des Verhältnisses von Armspannweite zum Verhältnis zwischen Armspannweite und Stehhöhe zu Baseline in Monat 48 und Monat 60 bei 0,00 (0,02) cm bzw. -0,01 (0,03) cm.

Das Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge bei Studienbeginn betrug 1,13 (0,13), 1,11 (0,05), 1,13 (0,12) und 1,11 (0,08) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Die mittlere (SD) Veränderung zu Baseline im Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war -0,02 (0,04), 0,05 (0,05), 0,03 (0,08) bzw. 0,03 (0,10). Für alle Kohorten zusammengenommen, war die mittlere (SD) Veränderung der Oberarmlänge zur Unterarmlänge-Länge gegenüber Baseline in Monat 48 und Monat 60 bei 0,02 (0,08) cm und 0,03 (0,08) cm bzw. 0,03 (0,08) cm.

Das Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Unterschenkellänge (Knie bis Ferse) bei Studienbeginn betrug 0,66 (0,05), 0,67 (0,06), 0,69 (0,03) und 0,69 (0,08) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Die mittlere (SD) Veränderung zu Baseline in Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war -0,02 (0,07), 0,02 (0,05), -0,04 (0,11) bzw. 0,01 (0,06). Für alle Kohorten zusammengenommen, war die mittlere (SD) Veränderung der Oberschenkellänge zum Verhältnis von Oberschenkellänge zu Unterschenkellänge (Knie bis Ferse) von Baseline zu Monat 48 und Monat 60 -0,01 (0,08) cm bzw. 0,02 (0,05) cm.

Das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Tibiallänge bei Studienbeginn betrug 1,08 (0,11), 1,10 (0,14), 1,11 (0,06) und 1,06 (0,13) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Die mittlere (SD)

Veränderung zu Baseline im Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war -0,08 (0,14), 0,06 (0,13), -0,05 (0,18) bzw. 0,06 (0,08). Für alle Kohorten zusammengenommen, war die mittlere (SD) Veränderung des Verhältnisses von Oberschenkellänge zur Schienbeinlänge (Tibia) zu Baseline in Monat 48 und Monat 60 bei 0,00 (0,15) cm bzw. 0,02 (0,11) cm.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis zwischen Armspannweite und Stehhöhe | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 3 | 5 | 5 | 8 | 21 |
| Mean (SD) | 0,91 (0,02) | 0,88 (0,05) | 0,91 (0,01) | 0,90 (0,03) | 0,90 (0,03) |
| Median | 0,91 | 0,87 | 0,91 | 0,90 | 0,90 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,89; 0,92 | 0,86; 0,90 | 0,90; 0,92 | 0,88; 0,92 | 0,89; 0,92 |
| Min; Max | 0,9; 0,9 | 0,8; 1,0 | 0,9; 0,9 | 0,8; 0,9 | 0,8; 1,0 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 0,94 (0,05) | 0,87 (NA) | | | 0,92 (0,06) |
| Median | 0,92 | 0,87 | | | 0,91 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,90; 0,97 | 0,87; 0,87 | | | 0,89; 0,92 |
| Min; Max | 0,9; 1,0 | 0,9; 0,9 | | | 0,9; 1,0 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66 | | | | | |
| n | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,01) | -0,03 (NA) | | | -0,01 (0,02) |
| Median | 0,00 | -0,03 | | | -0,01 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,01; 0,00 | -0,03; -0,03 | | | -0,03; 0,00 |
| Min; Max | 0,0; 0,0 | 0,0; 0,0 | | | 0,0; 0,0 |
| 95% KI | -0,08; 0,07 | NA; NA | | | -0,06; 0,03 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202 (Tag 1 oder Screening). Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.5. | | | | | |

Tabelle 4-127: Ergebnisse für die Oberarmlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Oberarmlänge (cm) | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 14,37 (1,30) | 15,40 (1,74) | 16,33 (2,72) | 14,59 (1,65) | 15,29 (2,11) |
| Median | 14,58 | 14,53 | 15,95 | 14,45 | 14,80 |
| 25. und 75. Perzentil | 13,25; 15,55 | 14,15; 17,40 | 14,75; 17,15 | 13,75; 15,68 | 13,95; 16,25 |
| Min; Max | 12,6; 15,7 | 14,0; 17,9 | 13,5; 23,0 | 11,8; 17,2 | 11,8; 23,0 |

| Monat 66 | | | | | |
|--|--------------|--------------|---|---|--------------|
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 18,88 (1,74) | 21,15 (NA) | | | 19,33 (1,82) |
| Median | 18,83 | 21,15 | | | 20,20 |
| 25. und 75. Perzentil | 17,38; 20,38 | 21,15; 21,15 | | | 17,45; 20,55 |
| Min; Max | 17,3; 20,6 | 21,2; 21,2 | | | 17,3; 21,2 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 4,71 (0,45) | 3,75 (NA) | | | 4,52 (0,58) |
| Median | 4,68 | 3,75 | | | 4,65 |
| 25. und 75. Perzentil | 4,43; 5,00 | 3,75; 3,75 | | | 4,20; 4,70 |
| Min; Max | 4,2; 5,3 | 3,8; 3,8 | | | 3,8; 5,3 |
| 95% KI | 3,99; 5,43 | NA; NA | | | 3,80; 5,24 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202 (Tag 1 oder Screening). Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.6. | | | | | |

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Unterarm (Unterarm) Länge (cm) | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 12,73 (0,59) | 13,83 (1,56) | 14,46 (1,96) | 13,24 (1,73) | 13,67 (1,69) |
| Median | 12,65 | 13,20 | 14,00 | 13,55 | 13,35 |
| 25. und 75. Perzentil | 12,40; 13,00 | 12,75; 14,55 | 13,50; 15,05 | 11,85; 14,63 | 12,60; 14,30 |
| Min; Max | 12,0; 13,7 | 12,6; 16,7 | 12,5; 19,5 | 10,6; 15,4 | 10,6; 19,5 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 16,26 (0,48) | 17,35 (NA) | | | 16,48 (0,64) |
| Median | 16,30 | 17,35 | | | 16,55 |
| 25. und 75. Perzentil | 15,88; 16,65 | 17,35; 17,35 | | | 16,05; 16,75 |
| Min; Max | 15,7; 16,8 | 17,4; 17,4 | | | 15,7; 17,4 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 3,59 (0,62) | 2,80 (NA) | | | 3,43 (0,64) |
| Median | 3,80 | 2,80 | | | 3,65 |
| 25. und 75. Perzentil | 3,18; 4,00 | 2,80; 2,80 | | | 2,80; 3,95 |
| Min; Max | 2,7; 4,1 | 2,8; 2,8 | | | 2,7; 4,1 |
| 95% KI | 2,61; 4,57 | NA; NA | | | 2,64; 4,22 |

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].
 Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202.
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.7.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für das Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 1,13 (0,13) | 1,11 (0,05) | 1,13 (0,12) | 1,11 (0,08) | 1,12 (0,10) |
| Median | 1,12 | 1,11 | 1,14 | 1,10 | 1,11 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,01; 1,23 | 1,07; 1,15 | 1,04; 1,20 | 1,05; 1,13 | 1,04; 1,20 |
| Min; Max | 1,0; 1,3 | 1,1; 1,2 | 1,0; 1,4 | 1,0; 1,3 | 1,0; 1,4 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 1,16 (0,14) | 1,22 (NA) | | | 1,17 (0,12) |
| Median | 1,16 | 1,22 | | | 1,22 |
| 25. und 75. Perzentil | 1,04; 1,28 | 1,22; 1,22 | | | 1,05; 1,28 |
| Min; Max | 1,0; 1,3 | 1,2; 1,2 | | | 1,0; 1,3 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 0,05 (0,03) | 0,02 (NA) | | | 0,04 (0,03) |
| Median | 0,04 | 0,02 | | | 0,04 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,02; 0,07 | 0,02; 0,02 | | | 0,02; 0,05 |
| Min; Max | 0,0; 0,1 | 0,0; 0,0 | | | 0,0; 0,1 |
| 95% KI | -0,01; 0,10 | NA; NA | | | 0,00; 0,08 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.8. | | | | | |

Tabelle 4-130: Ergebnisse für die untere Körperlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Unterkörperlänge (cm) | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 30,52 (1,46) | 33,29 (4,45) | 36,30 (5,88) | 33,15 (3,63) | 33,70 (4,71) |
| Median | 30,35 | 32,53 | 34,28 | 33,78 | 33,50 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|
| 25. und 75. Perzentil | 29,45; 31,70 | 31,25; 36,40 | 33,65; 35,00 | 30,63; 36,03 | 31,20; 35,00 |
| Min; Max | 28,7; 32,6 | 27,2; 39,9 | 31,3; 51,5 | 26,9; 37,5 | 26,9; 51,5 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 39,80 (1,87) | 48,62 (NA) | | | 41,56 (4,26) |
| Median | 39,08 | 48,62 | | | 39,35 |
| 25. und 75. Perzentil | 38,65; 40,95 | 48,62; 48,62 | | | 38,80; 42,55 |
| Min; Max | 38,5; 42,6 | 48,6; 48,6 | | | 38,5; 48,6 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 9,68 (2,17) | 12,22 (NA) | | | 10,18 (2,20) |
| Median | 10,03 | 12,22 | | | 10,70 |
| 25. und 75. Perzentil | 8,08; 11,28 | 12,22; 12,22 | | | 9,35; 11,85 |
| Min; Max | 6,8; 11,9 | 12,2; 12,2 | | | 6,8; 12,2 |
| 95% KI | 6,22; 13,13 | NA; NA | | | 7,45; 12,91 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.9. | | | | | |

Tabelle 4-131: Ergebnisse für die Oberschenkellänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Oberschenkellänge (cm) | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 16,36 (1,65) | 17,95 (3,11) | 19,38 (2,67) | 17,83 (3,09) | 18,08 (2,81) |
| Median | 15,93 | 18,18 | 19,03 | 18,40 | 18,23 |
| 25. und 75. Perzentil | 15,35; 18,00 | 14,95; 19,80 | 17,80; 20,15 | 15,48; 19,48 | 16,05; 19,30 |
| Min; Max | 14,3; 18,7 | 14,2; 22,4 | 16,4; 26,1 | 13,1; 22,9 | 13,1; 26,1 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 21,06 (1,24) | 24,60 (NA) | | | 21,77 (1,91) |
| Median | 20,80 | 24,60 | | | 20,80 |
| 25. und 75. Perzentil | 20,33; 21,80 | 24,60; 24,60 | | | 20,80; 22,80 |
| Min; Max | 19,9; 22,8 | 24,6; 24,6 | | | 19,9; 24,6 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 4,98 (0,66) | 4,80 (NA) | | | 4,94 (0,57) |
| Median | 5,10 | 4,80 | | | 4,80 |
| 25. und 75. Perzentil | 4,45; 5,50 | 4,80; 4,80 | | | 4,75; 5,45 |
| Min; Max | 4,2; 5,6 | 4,8; 4,8 | | | 4,2; 5,6 |
| 95% KI | 3,93; 6,02 | NA; NA | | | 4,23; 5,65 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. | | | | | |

^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.
Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.10.

Tabelle 4-132: Ergebnisse für die Länge vom Knie bis zur Ferse im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Länge vom Knie bis zur Ferse (cm) | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 24,82 (1,04) | 26,53 (2,72) | 28,18 (3,55) | 25,71 (2,15) | 26,52 (2,87) |
| Median | 25,03 | 26,25 | 27,18 | 26,25 | 26,38 |
| 25. und 75. Perzentil | 23,85; 25,55 | 24,55; 27,85 | 27,05; 29,00 | 24,33; 27,58 | 24,55; 27,75 |
| Min; Max | 23,4; 26,1 | 23,6; 30,7 | 24,1; 36,6 | 21,7; 27,8 | 21,7; 36,6 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 32,54 (2,42) | 35,65 (NA) | | | 33,16 (2,52) |
| Median | 31,93 | 35,65 | | | 33,05 |
| 25. und 75. Perzentil | 30,68; 34,40 | 35,65; 35,65 | | | 30,80; 35,65 |
| Min; Max | 30,6; 35,8 | 35,7; 35,7 | | | 30,6; 35,8 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 7,83 (1,61) | 7,80 (NA) | | | 7,82 (1,40) |
| Median | 7,20 | 7,80 | | | 7,45 |
| 25. und 75. Perzentil | 6,83; 8,83 | 7,80; 7,80 | | | 6,95; 7,80 |
| Min; Max | 6,7; 10,2 | 7,8; 7,8 | | | 6,7; 10,2 |
| 95% KI | 5,26; 10,39 | NA; NA | | | 6,08; 9,56 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. | | | | | |
| ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.11. | | | | | |

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Tibialänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Schienbeinlänge (cm) | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 15,17 (0,68) | 16,32 (1,80) | 17,49 (2,16) | 16,81 (2,08) | 16,61 (1,96) |
| Median | 15,23 | 16,38 | 16,95 | 17,23 | 16,48 |
| 25. und 75. Perzentil | 14,45; 15,65 | 14,75; 18,15 | 16,25; 17,30 | 14,70; 18,45 | 15,05; 17,30 |
| Min; Max | 14,5; 16,0 | 13,9; 18,4 | 15,7; 23,0 | 14,1; 19,7 | 13,9; 23,0 |
| Monat 66 | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|---|--------------|--------------|---|---|--------------|
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 20,59 (2,10) | 21,95 (NA) | | | 20,86 (1,92) |
| Median | 20,20 | 21,95 | | | 21,45 |
| 25. und 75. Perzentil | 18,88; 22,30 | 21,95; 21,95 | | | 18,95; 21,95 |
| Min; Max | 18,8; 23,2 | 22,0; 22,0 | | | 18,8; 23,2 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 5,75 (1,57) | 3,80 (NA) | | | 5,36 (1,62) |
| Median | 5,58 | 3,80 | | | 4,50 |
| 25. und 75. Perzentil | 4,43; 7,08 | 3,80; 3,80 | | | 4,35; 6,65 |
| Min; Max | 4,4; 7,5 | 3,8; 3,8 | | | 3,8; 7,5 |
| 95% KI | 3,25; 8,25 | NA; NA | | | 3,35; 7,37 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.12. | | | | | |

Tabelle 4-134: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Ferslänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Ferslänge | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 0,66 (0,05) | 0,67 (0,06) | 0,69 (0,03) | 0,69 (0,08) | 0,68 (0,06) |
| Median | 0,66 | 0,69 | 0,70 | 0,68 | 0,69 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,60; 0,71 | 0,63; 0,71 | 0,66; 0,71 | 0,62; 0,73 | 0,63; 0,71 |
| Min; Max | 0,6; 0,7 | 0,6; 0,7 | 0,6; 0,7 | 0,6; 0,9 | 0,6; 0,9 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 0,65 (0,05) | 0,69 (NA) | | | 0,66 (0,05) |
| Median | 0,66 | 0,69 | | | 0,68 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,62; 0,68 | 0,69; 0,69 | | | 0,65; 0,69 |
| Min; Max | 0,6; 0,7 | 0,7; 0,7 | | | 0,6; 0,7 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 0,00 (0,03) | -0,02 (NA) | | | -0,01 (0,03) |
| Median | -0,02 | -0,02 | | | -0,02 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,02; 0,02 | -0,02; -0,02 | | | -0,02; -0,01 |
| Min; Max | 0,0; 0,1 | 0,0; 0,0 | | | 0,0; 0,1 |
| 95% KI | -0,06; 0,05 | NA; NA | | | -0,04; 0,03 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.13. | | | | | |

Tabelle 4-135: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge | 2,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 7,5 ug/kg Kohorte (N=6) | 15 ug/kg Kohorte (N=10) | 30 ug/kg Kohorte (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Baseline | | | | | |
| n | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| Mean (SD) | 1,08 (0,11) | 1,10 (0,14) | 1,11 (0,06) | 1,06 (0,13) | 1,09 (0,11) |
| Median | 1,05 | 1,08 | 1,09 | 1,00 | 1,09 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,99; 1,15 | 1,02; 1,22 | 1,08; 1,13 | 0,95; 1,20 | 0,99; 1,16 |
| Min; Max | 1,0; 1,3 | 0,9; 1,3 | 1,0; 1,2 | 0,9; 1,3 | 0,9; 1,3 |
| Monat 66 | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | 1,03 (0,09) | 1,12 (NA) | | | 1,05 (0,09) |
| Median | 1,06 | 1,12 | | | 1,06 |
| 25. und 75. Perzentil | 0,97; 1,08 | 1,12; 1,12 | | | 1,05; 1,11 |
| Min; Max | 0,9; 1,1 | 1,1; 1,1 | | | 0,9; 1,1 |
| Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a | | | | | |
| n | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Mean (SD) | -0,06 (0,11) | 0,03 (NA) | | | -0,04 (0,10) |
| Median | -0,04 | 0,03 | | | 0,00 |
| 25. und 75. Perzentil | -0,14; 0,03 | 0,03; 0,03 | | | -0,08; 0,03 |
| Min; Max | -0,2; 0,1 | 0,0; 0,0 | | | -0,2; 0,1 |
| 95% KI | -0,23; 0,12 | NA; NA | | | -0,17; 0,09 |
| FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.14. | | | | | |

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ - weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|---|
| BMN 111-302 | <p>Das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) - Generic Core Scales ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Heranwachsenden. Es kann sowohl von Eltern oder Betreuungspersonen (Proxy Report) als auch von Kindern und Jugendlichen selbst (Selbstberichts-Version) ausgefüllt werden. Dabei sind unterschiedliche Versionen je nach Alter des Kindes verfügbar: für Eltern für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren, sowie Selbstberichtsversionen für Kinder von 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren oder Jugendliche von 13 bis 18 Jahren. Die Selbstberichtsversion kam in dieser Studie erst in der Altersgruppe ab 8 Jahren zum Einsatz.</p> <p>Es werden die Domänen physische (8 Items), emotionale (5 Items), soziale (5 Items) und schulische (3-5 Items) Funktion auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem) erfasst (1-Monats-Bezugszeitraum). Die Antworten werden revers und linear in eine Skala von 0-100 transformiert (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0). Höhere Punktzahlen bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils von den Eltern und Kindern (mindestens 8 Jahre alt) während des Screenings und in Woche 26, 52 und 78, 104, 130, 156, 182, 208, 234 und 260 (jeweils ±7 Tage) ausgefüllt. Für Studienteilnehmer über 5 Jahren fand das Ausfüllen des Fragebogens zusätzlich noch in Woche 312 und alle 52 Wochen (±7 Tage) statt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> <p>Sofern mindestens 50% der Items einer Skala ausgefüllt waren, wurde der Mittelwert für jede Skala unter Verwendung der transformierten Werte als Summe der Items über die Anzahl der beantworteten Items berechnet (um fehlende Daten zu berücksichtigen). Wenn mehr als 50% der Items innerhalb einer Skala fehlten, wurden die Skalenwerte nicht berechnet, sondern als fehlend gewertet.</p> <p>Zusätzlich zu den Mittelwerten je Skala wurden zwei Summen-Scores (basierend auf transformierten Daten) sowie ein Gesamtskalenwert (Mittelwert aller Items) berechnet, wobei der Summen-Score Psychosoziale Gesundheit aus den Skalen Emotionales, Soziales und Schulisches Funktionieren zusammengefasst wird und der Summenscore physische Gesundheit aus der Skala physische Funktion besteht.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> <p>Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben .</p> |
| BMN 111-202 | Nicht zutreffend |
| BMN 111-205 | Nicht zutreffend |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ als niedrig einzustufen.

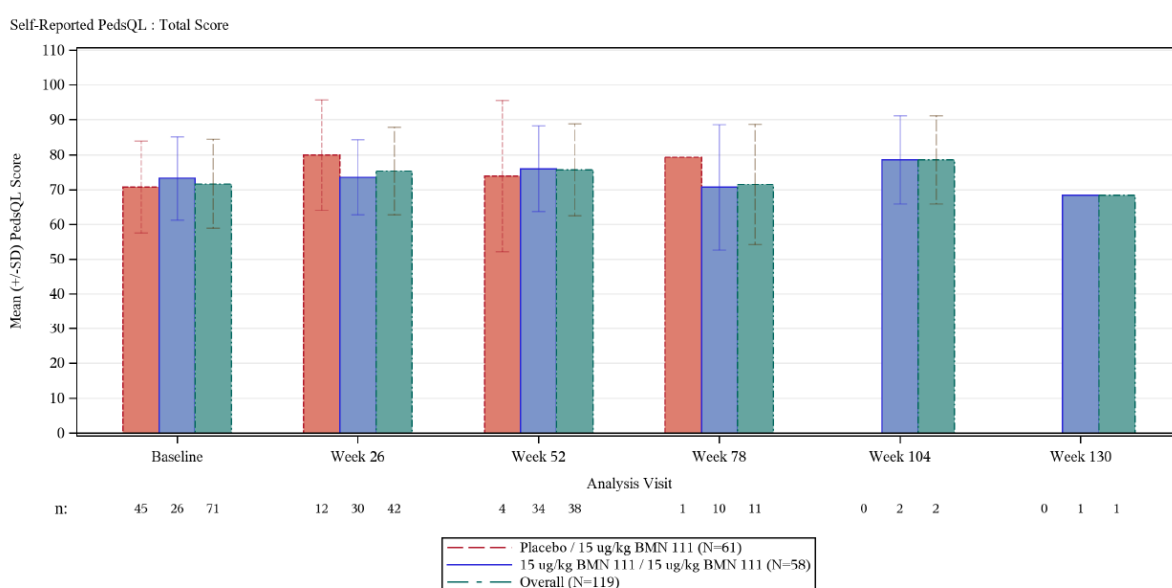
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

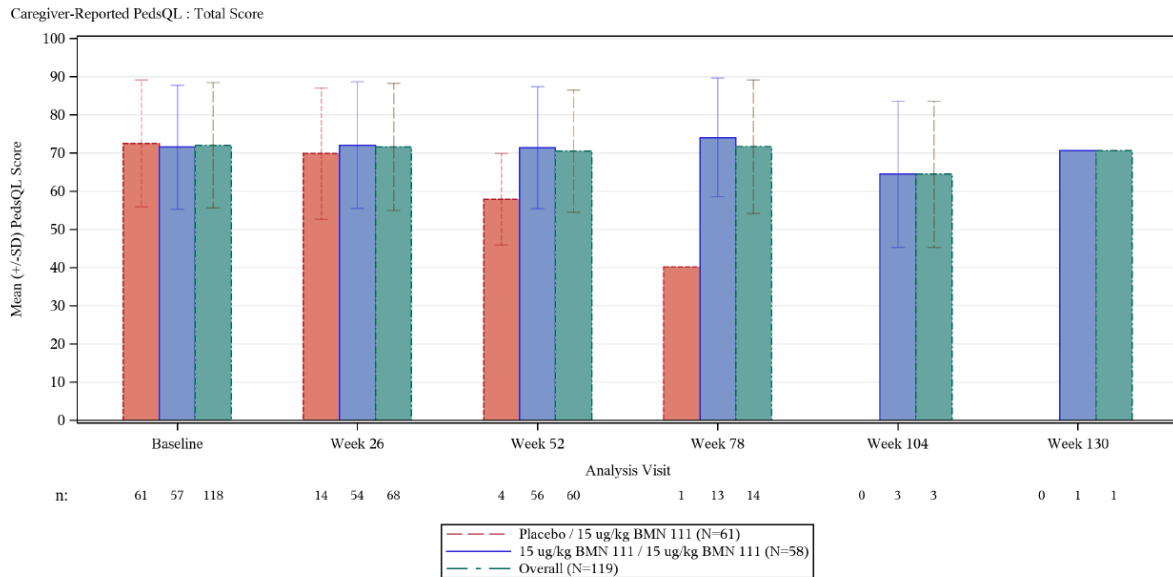
Die Punktzahlen blieben im Laufe der Zeit in jeder PedsQL™ -Domäne sowohl in der selbstberichteten als auch in der Eltern-berichteten Version unverändert. In Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 sind Balkendiagramme der Gesamtwerte für selbstberichtete und fremdberichtete Version über die Zeit dargestellt.

Abbildung 4-31: Balkendiagramm des selbstberichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.7.2A (Seite 6 von 6)

Abbildung 4-32: Balkendiagramm des Eltern-berichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 302) – Weitere Untersuchungen



Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.7.1A (Seite 6 von 6)

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-302 | <p>Der Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) Fragebogen ist ein Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern mit Kleinwuchs aus der Perspektive des Kindes und der Eltern.</p> <p>Die Selbstberichts-Version wird von Kindern ab 8 Jahren ausgefüllt. Die Elternversion ist für Eltern mit Kindern der Altersgruppe 4-18 Jahren.</p> <p>Das Instrument erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Kerndomänen körperlich (6 Items), sozial (8 Items), emotional (8 Items), Bewältigung (10 Items) und Überzeugung (4 Items) in Kinder- und Elternberichten. Die Elternversion enthält zwei zusätzliche Domänen, die sich auf die Sorgen der Eltern über die Zukunft ihres Kindes (Zukunft, 5 Items) und auf die</p> |

| | |
|---|------------------|
| <p>Auswirkungen der Erkrankung des Kindes auf das Wohlbefinden der Eltern (Auswirkungen auf die Eltern, 11 Items) beziehen.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils während des Screenings und in Woche 26, 52 und 78, 104, 130, 156, 182, 208, 234 und 260 (jeweils ± 7 Tage) ausgefüllt. Für Studienteilnehmer über 5 Jahren fand das Ausfüllen des Fragebogens zusätzlich noch in Woche 312 und alle 52 Wochen (± 7 Tage) statt.</p> <p>Die Antworten werden auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht/nie) bis 5 (extrem/immer) bei positiven Fragen und von 5 (überhaupt nicht/nie) bis 1 (extrem/immer) bei negativen Fragen erfasst</p> <p>Für jede QoLISSY®-Domäne wurden die einzelnen Rohwerte summiert, um den rohen Domänen-Gesamtwert zu ermitteln. Um einen Domänen-Score zu berechnen, müssen 80 % der Items ausgefüllt werden. Die rohen Domänen-Gesamtscores wurden dann in Standard-Scores auf einer Skala von 0-100 transformiert (Min-Score = 0 (schlechteste Lebensqualität), Max-Score = 100 (beste Lebensqualität)).</p> <p>Für jede Domäne wurde der Rohmittelwert wie folgt in einen Standardwert transformiert:</p> $\text{Domänen Score (transformiert)} = \frac{(\text{Roh Mean} - \text{Min (Mean)})}{(\text{Max (Mean)} - \text{Min (Mean)})} \times 100 \text{ i.e. } (\text{Raw Mean} - 1)/4 \times 100$ <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> | |
| BMN 111-202 | Nicht zutreffend |
| BMN 111-205 | Nicht zutreffend |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® als niedrig einzustufen.

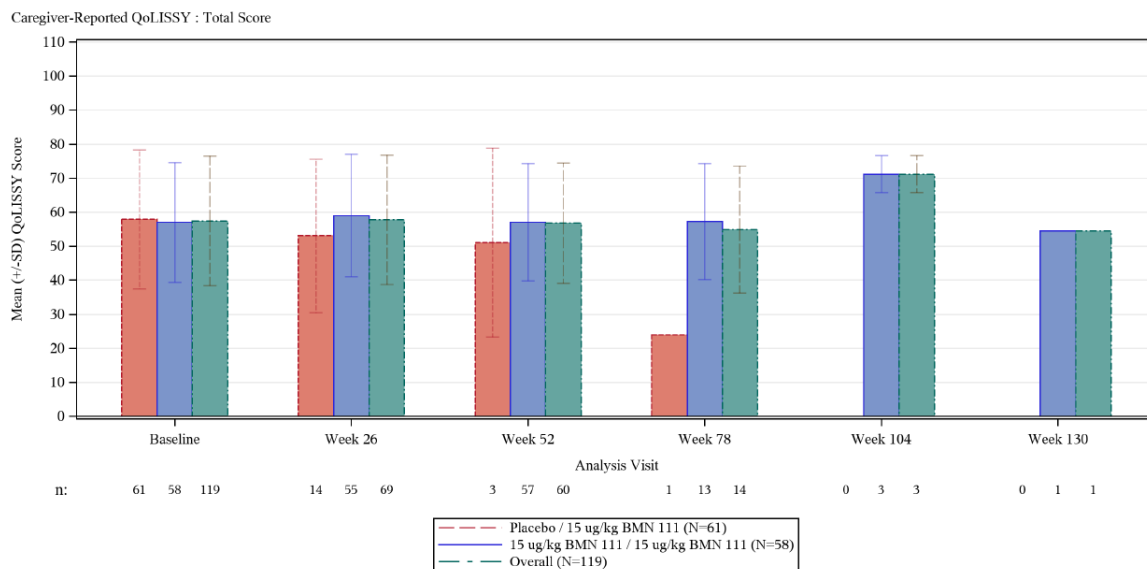
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

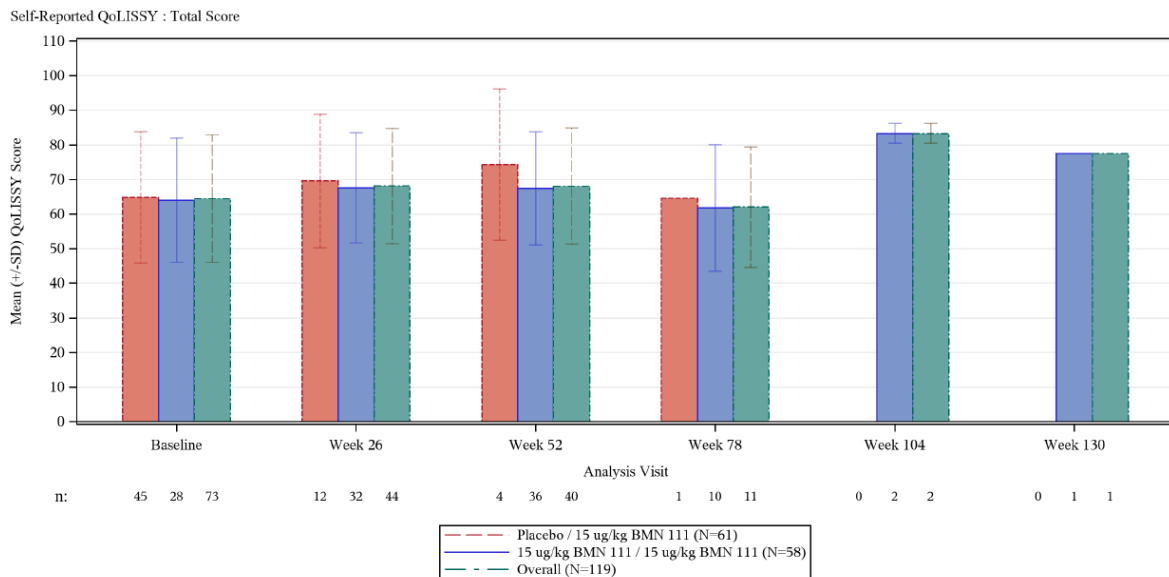
Die Werte blieben im Laufe der Zeit in jeder QoLISSY®-Domäne für Betreuer und Selbstberichter gleich. Abbildung 4-33 zeigt ein Balkendiagramm der von den Betreuern berichteten Gesamtwerte im Zeitverlauf. Die Ergebnisse, die die selbstberichteten Gesamtwerte über die Zeit zusammenfassen, finden sich in Abbildung 4-34.

Abbildung 4-33: Balkendiagramm der von den Betreuern berichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.8.1A (Seite 8 von 8)

Abbildung 4-34: Balkendiagramm der selbstberichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.8.2A (Seite 6 von 6)

4.3.2.3.3.7 Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-302 | <p>Der Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) ist ein Instrument zur Bewertung der funktionellen Unabhängigkeit von Kindern und Jugendlichen aus der Perspektive der Eltern bzw. Betreuer.</p> <p>Das WeeFIM®-Instrument misst die funktionelle Leistungsfähigkeit in den drei Bereichen Selbstversorgung mit 8 Items [Punktzahlbereich 8 bis 56], Mobilität mit 5 Items [Punktzahlbereich 8 bis 35], und Kognition mit 5 Items [Wertebereich 8 bis 35]) und liefert einen Gesamtwert zwischen 18 und 126 [25, 26].</p> <p>Die 18 Items werden auf einer Ordinalskala von 1-7 bewertet (1=totale Unterstützung, 2=ausgeprägte Unterstützung, 3=mäßige Unterstützung, 4= minimale Unterstützung, 5=Beaufsichtigung/Einrichtung, 6=eingeschränkte Unabhängigkeit, 7=komplette Unabhängigkeit).</p> <p>Höhere Werte spiegeln eine größere funktionale Unabhängigkeit in diesen Bereichen wider.</p> <p>Es wurden die Skalen für Kinder und Jugendliche verwendet.</p> <p>WeeFIM®-II wurde in der Studie BMN 111-301 zu folgenden Zeitpunkten angewandt: zwischen Tag -30 und Tag -1, in Woche 26 (± 7 Tage) und Woche 52 (± 7 Tage).</p> <p>Es wurden keine abgeleiteten Berechnungen für den WeeFIM® durchgeführt. Wenn einzelne Items (Fragen) innerhalb einer Domäne fehlten, wurde das Item-Ergebnis gemäß der Anleitung im WeeFIM® Clinical Guide v 6.4 2016 auf 1 zurückgeführt. Wenn alle Items für einen Domänen-Score fehlten, wurde der Domänen-Score als fehlend betrachtet und der Gesamtscore wurde nicht berechnet.</p> <p>Obwohl jede Domäne zusammengefasst wurde, so dass alle Aspekte dieser validierten Skala berichtet wurden, wurde der Kognitionsaspekt des WeeFIM® (Subtotalwert Kognition) als nicht relevant für Probanden mit ACH angesehen.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden) für den Gesamtscore als auch für die drei Domänen für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Als klinische Relevanzschwelle wird ein Wert für die Selbstversorgung von 3,3 bis 5,0 genannt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> |
| BMN 111-202 | Nicht zutreffend |
| BMN 111-205 | Nicht zutreffend |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse konsistent beschrieben ist, die

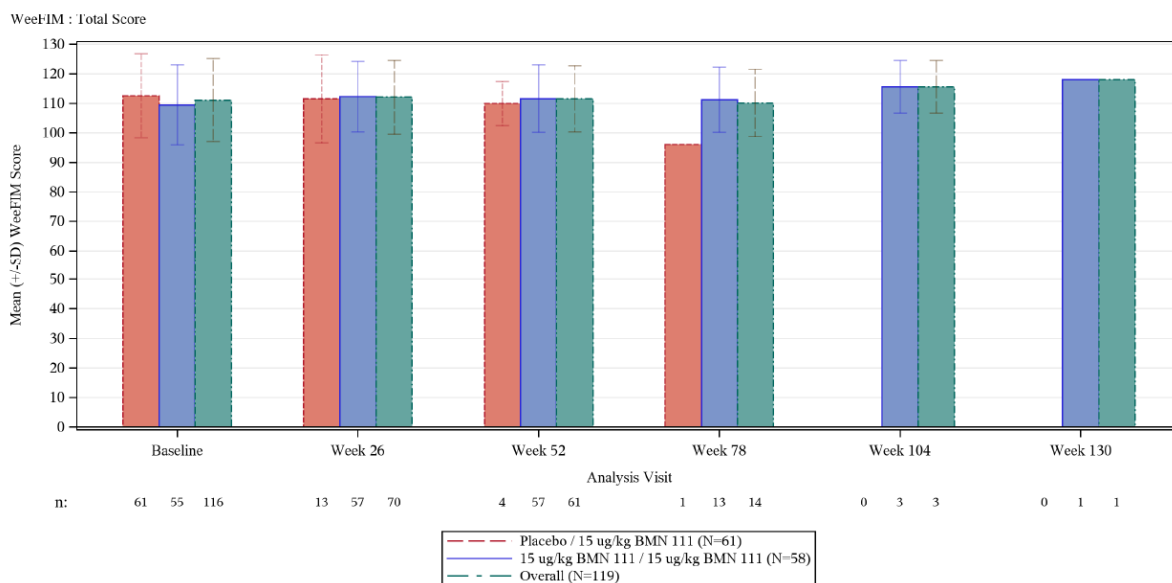
angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM[®] als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

Es wurden keine offensichtlichen Veränderungen der WeeFIM[®]-Scores im Laufe der Zeit beobachtet. Ein Balkendiagramm der Gesamtscores über die Zeit ist in Abbildung 4-35 dargestellt.

Abbildung 4-35: Balkendiagramm der funktionalen Unabhängigkeitsmessung für Kinder (WeeFIM[®]) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen



Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.9.1A (Seite 4 von 4)

4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------|--|
| BMN 111-302 | <p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Es wurden Inzidenz, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament aller UE erhoben, die am oder vor dem Datum des Daten-Cut-offs gemeldet wurden. Bei Probanden die, während der BMN 111-301 Studie Vosoritid erhielten „(vos/vos)-Gruppe“, wurden Ereignisse, die auf dem Anamnesebogen vor der Studie BMN 111-302 erfasst wurden, als UE betrachtet und in die Berichterstattung einbezogen.</p> <p>Nach Einholung der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst, die in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen stehen.</p> <p>Das Auftreten der UE wurde ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder 4 Wochen nach der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch, falls dies später war) bewertet. In den Analysen sind UE mit Beginn oder Verschlimmerung nach Beginn der Studienmedikation eingeschlossen.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UEs nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.</p> <p>Die Patienten wurden am Tag 1, 2, 3 für jeweils 1 Stunde und ab Tag 4 für jeweils 30 Minuten nach der Injektion überwacht und UEs aufgezeichnet. Die UEs wurden in Woche 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91 und 104 (± 7 Tage) und ab Woche 104 jeweils alle 26 Wochen bis Woche 312 und, dann alle 52 Wochen oder in der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch erhoben. In den ersten 52 Wochen wurde der Betreuer alle 4 Wochen (± 10 Tage) durch einen Studienmitarbeiter kontaktiert, falls in den vorangegangenen 4 Wochen keine Studienbesuche oder Kontakte stattgefunden hatten. Nach Woche 52 erfolgte die Kontaktaufnahme durch den Studienmitarbeiter alle 8 Wochen (± 10 Tage). Während dieser Kontakte erkundigte sich das Studienpersonal gezielt nach der Dosisverabreichung und dem Auftreten von UEs und SUEs. Informationen zu allen UEs und SUEs wurden sowohl in der Krankenakte des Probanden als auch im elektronischen UE-Fallberichtsformular (eCRF) festgehalten. Bei Probanden, die vorzeitig die Behandlung beendet hatten und nicht in der Lage waren für die verbleibenden Beurteilungen in der Klinik zu erscheinen, wurden für den Rest der Studie alle 6 Monate telefonisch kontaktiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad gemäß den Common Terminology</p> |

Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 eingestuft. Alle Medikamente wurden mit dem World Health Organization Drug (WHO Drug) Wörterbuch (Version März 2021) kodiert. ACH-bezogene UEs wurden während der medizinischen Überprüfung von eindeutigen PTs identifiziert.

Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis Vosoritid in der BMN 111-302 Studie erhalten haben.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related)
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3)
- UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5
- UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ aller Probanden
- UE nach SOC pro Jahr (Jahr 1-4)
- UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ aller Probanden
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse

UE von Interesse; SOC-übergreifende UE-Auswertungen (präspezifiziert):

| | Vorgehen |
|----------------------------------|--|
| Reaktionen an der Einstichstelle | <p>UE mit einem MedDRA High Level Term (HLT) von „Reaktion an der Injektionsstelle“.</p> <p>Es gab eine Änderung in der Berichtsmethode der Reaktionen an der Einstichstelle zwischen den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302. In BMN 111-301 wurde jede Reaktion an der Einstichstelle, unabhängig von ihrem Schweregrad und ihrer Dauer, als UE dem eCRF gemeldet. In der Studie BMN 111-302 wurde eine Reaktion an der Einstichstelle nur dann als UE dem eCRF gemeldet, wenn das Ereignis (a) mindestens den Schweregrad 2 oder höher aufwies oder (b) nach Meinung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren als klinisch bedeutsam eingestuft wurde - die Reaktion an der Einstichstelle (außer Blutergüssen) dauerte > 24 Stunden oder trat erneut auf oder begann > 24 Stunden nach der letzten Injektion oder es wurde eine Veränderung der Dauer oder Häufigkeit über einen bestimmten Zeitraum im Vergleich zu früheren Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet.</p> |
| Blutdruck-Senkung | <p>PT zur Identifizierung des ambulant erniedrigten Blutdruckes, Blutdruck erniedrigt, diastolischer Blutdruck erniedrigt, orthostatischer Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erniedrigt, systolischer inspiratorischer Blutdruck erniedrigt, diastolische Hypotonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie.</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | Änderung der Herzfrequenz | PT: Atrial tachycardia, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Rebound tachycardia, Sinus tachycardia, Supraventricular tachycardia, Tachycardia, Tachycardia paroxysmal, Ventricular tachycardia, Bradycardia |
| | Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms) | UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT |
| | Algorithmische Anaphylaxie-SMQ | UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit engem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang aus verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen. |
| <p>UEI: Unerwünschtes Ereignis von Interesse; HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (präspezifiziert) | | |
| | AESI | Vorgehen |
| | Frakturen | PT enthält den Begriff "Fraktur", sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern |
| | Epiphysenlösung des Femurkopfs | UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung |
| | Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen | UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch |
| <p>AESI: Adverse event of special interest; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> | | |
| <p>Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Daten, die darauf hindeuteten, dass es sich bei einem Probanden um einen potenziellen Non-Responder handelt, lösten eine Überprüfung aller verfügbaren Informationen zu diesem Probanden durch das DMC aus. Eine DMC-Prüfung sollte erfolgen, wenn ein Proband eine Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von < 3,5 cm/Jahr aufwies, gemessen über zwei separate und aufeinanderfolgende 6-Monats-Zeiträume. Die Sitzungen fanden alle 6 Monate statt und wurden mit denen der Studie 301 kombiniert.</p> <p>Das DMC gab Empfehlungen, ob und wann die Vosoritid-Behandlung vorübergehend oder dauerhaft abgebrochen werden sollte.</p> | | |
| BMN 111-202 | <p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>UE wurden für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum, den Verlängerungszeitraum (18 Monate) und den gesamten Studienzeitraum (24 Monate) erfasst. Für jeden dieser Zeiträume wurden alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation im entsprechenden Zeitraum erhielten und über Daten nach der Behandlung verfügten, in die Sicherheitsanalyse einbezogen.</p> <p>UE wurden während des Screenings, Tag 1, 2, 3, 4, 10 (± 1), 15 (± 1), 22 (± 1), 29 (± 1), 42 (± 7), 85 (± 7), 127 (± 7) und 183 (± 7) sowie an der Nachuntersuchung an Tag 208 (± 7) oder in der Studiervisite bei vorzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p>Es wurden Inzidenz, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament aller UE erhoben. Sofern nicht anders angegeben, wurde die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis als Baseline für die Sicherheits-Endpunkte definiert. Die Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, einschließlich n, Mittelwert, SD, Median,</p> | |

| | |
|-------------|---|
| | <p>Minimum und Maximum. Die Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde berechnet, wenn sowohl Daten für Baseline als auch nach Baseline vorlagen.</p> <p>Die Sicherheitsdaten werden für jede Kohorte einzeln und zusammengefasst dargestellt, für den gesamten Studienzeitraum (24 Monate) auch pro Dosisstufe.</p> <p>Probanden in den Kohorten 1 und 2 waren in mehreren Dosisstufen vertreten und wurden für jede Dosisstufe, die sie erhielten, einmal berücksichtigt. Es wurden die folgenden Regeln angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs wurden der Dosis zugeordnet, die am Tag des Beginns des UE eingenommen wurde. • Für Mittelwertberechnungen bei Visiten im Verlauf der Studie wurden die Bewertungen am Tag der Dosisescalation unter der vorherigen Dosis zusammengefasst. • Für Mittelwertberechnungen für Bewertungen vor und nach einer Dosis an einem bestimmten Tag wurden die Bewertungen am Tag der Eskalation unter der neuen Dosis zusammengefasst. <p>Für Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, wurden alle Sicherheitsbewertungen innerhalb von 30 Tagen ab dem Datum des Behandlungsabbruchs eingeschlossen.</p> <p>Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.</p> <p>Grundgesamtheit für die Analyse war die Sicherheits-Population, definiert als alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die Sicherheitsanalyse im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie im gesamten Studienzeitraum verwendet wurden. Zusätzlich gab es die Sicherheits-Population der Verlängerungsphase besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im Verlängerungszeitraum erhielten.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE/SUE • Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten • Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related) • UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5 • UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm • UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm <p>Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Die Überprüfung erfolgte etwa alle 4-6 Monate, einschließlich der Überprüfung der Daten von Sentinel-Dosierungen für jede Dosisstufe. Das DMC konnte auch Empfehlungen zum Abbruch oder zur Fortsetzung der Studie auf Probanden- und/oder auf Kohortenebene gemäß den vordefinierten Abbruchkriterien oder Empfehlungen für Dosisanpassungen für jede Kohorte geben.</p> |
| BMN 111-205 | <p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Das Auftreten der UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder 4 Wochen nach der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch, falls dies später war) erfasst. Nach Einholung der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst, die in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen stehen.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UE nach Schweregrad (gemäß National Cancer</p> |

Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4.0), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.

UE wurden an Tag 1, in Woche 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143, 156, 169, 182, 195, 208, 221, 234, 247 und 260 (± 14 Tage) erhoben, sowie in Woche 286 und 312 im Falle einer Studienteilnahme von mehr als 5 Jahren. Der Baseline-Besuch für BMN 111-205 fand am gleichen Tag statt wie der abschließende Behandlungsbesuch und der Besuch zum Abschluss der Studie (Monat 24) für BMN 111-202.

Zusätzlich war eine telefonische Kontaktaufnahme eines Studienmitarbeiters mit der Betreuungsperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) erforderlich, wenn in den vorangegangenen 4 Wochen keine Klinikbesuche oder Telefonate stattgefunden haben, um gezielt nach Dosisverabreichung, UE und SUE zu fragen. Nach Woche 104 hat der Kontakt alle 8 Wochen (± 10 Tage) stattgefunden. Informationen zu allen UE und SUE sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF aufgezeichnet werden.

Zwischen den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 gab es folgenden Unterschied: In Studie BMN 111-202 wurde jede Reaktion an der Injektionsstelle, unabhängig von ihrem Schweregrad und ihrer Dauer, als UE auf dem eCRF gemeldet. In Studie BMN 111-205 wurde eine Reaktion an der Injektionsstelle nur dann als UE auf dem eCRF gemeldet, wenn das Ereignis (a) mindestens den Schweregrad 2 oder höher hatte oder (b) nach Meinung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren als klinisch bedeutsam erachtet wurde: - die Reaktion an der Injektionsstelle (ausgenommen Blutergüsse) dauerte >24 Stunden oder trat erneut auf oder begann >24 Stunden nach der letzten Injektion oder es wurde eine Veränderung der Dauer oder Häufigkeit über einen bestimmten Zeitraum im Vergleich zu früheren Reaktionen beobachtet.

Laufende UE mit einem Beginn in Studie BMN 111-202, die in Studie BMN 111-205 fortgesetzt wurden, wurden in den Anamnesedaten von BMN 111-205 erfasst, um die Erfassung eines Enddatums zu ermöglichen. Falls dieses verfügbar, sind sie folglich in der Analyse der Studie BMN 111-205 enthalten.

Aus administrativen Gründen hatten 2 Probanden in Kohorte 3 ($15 \mu\text{g}/\text{kg}$) eine Lücke von 3 Monaten und ein Proband eine Lücke von 1 Tag zwischen dem Ende der Studie BMN 111-202 und der Einschreibung in BMN 111-205. Diese Probanden wurden kontinuierlich von Tag 1 in BMN 111-202 bis zum Daten-Stichtag in BMN 111-205 evaluiert. Für den Zweck der Analysen wird diese Lücke zwischen den 2 Studien daher als eine Behandlungsunterbrechung betrachtet und dieser Zeitraum in den Analysen mitgezählt. Die einzigen in dem Zeitraum zwischen den 2 Studien berichteten Daten wurden nur auf dem Anamnesebogen erfasst. Die in diesem Zeitraum berichteten UE wurden in die Sicherheitsanalysen einbezogen.

Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.

Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Die Analysen umfassen Auswertungen bis zum Daten-Stichtag oder 30 Tage nach Absetzen der Behandlung, falls dies zuerst eintrat. Es werden sowohl inzidenz- als auch expositionsbereinigte Raten angegeben. Es werden Daten für die Gesamtpopulation sowie für die einzelnen Kohorten, basierend auf den Kohorten der übergeordneten Studie BMN 111-202, angegeben.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE/SUE
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related)
- UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm • UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm • Gesamtrate UE von besonderem Interesse • UE von Interesse; SOC-übergreifende UE-Auswertungen (präspezifiziert): | |
| | Vorgehen |
| Reaktionen an der Einstichstelle | MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“ ^{**} *Eine Reaktion an der Injektionsstelle wurde als UE auf dem eCRF gemeldet, wenn das Ereignis (a) mindestens den Schweregrad 2 oder höher hatte oder (b) nach Meinung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren als klinisch bedeutsam erachtet wurde: - die Reaktion an der Injektionsstelle (ausgenommen Blutergüsse) dauerte >24 Stunden oder trat erneut auf oder begann >24 Stunden nach der letzten Injektion oder es wurde eine Veränderung der Dauer oder Häufigkeit über einen bestimmten Zeitraum im Vergleich zu früheren Reaktionen beobachtet. |
| Hypotonie | PT: Blood pressure ambulatory decreased, Blood pressure decreased, Blood pressure diastolic decreased, Blood pressure orthostatic decreased, Blood pressure systolic decreased, Blood pressure systolic inspiratory decreased, Diastolic hypotension, Hypotension, Orthostatic hypotension PT zur Identifizierung von Ereignissen, die häufig mit Hypotonie (symptomatisch) einhergehen: fatigue, nausea, loss of consciousness, vision blurred, cold sweat, dizziness, syncope, presyncope. |
| Ereignisse, die auf eine Hypotonie hindeuten | PT: Fatigue, Nausea, Loss of consciousness, Vision blurred, Cold sweat, Dizziness, Syncope, Presyncope. |
| Änderung der Herzfrequenz | PT: Atrial tachycardia, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Rebound tachycardia, Sinus tachycardia, Supraventricular tachycardia, Tachycardia, Tachycardia paroxysmal, Ventricular tachycardia, Bradycardia |
| Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms) | UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT |
| Algorithmische Anaphylaxie-SMQ | UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit engem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang aus verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen. |
| HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis | |
| <ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (präspezifiziert) | |
| AESI | Vorgehen |
| Frakturen | PT enthält den Begriff "Fraktur", sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern |

| | |
|---|---|
| Epiphysenlösung des Femurkopfs | UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung |
| Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen | UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch |
| AESI: Adverse event of special interest; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis | |

Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) fungierte als Beratungsgremium für den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich Erhebung der Sicherheitsdaten. Die Überprüfung der Daten durch das DMC erfolgt in regelmäßigen Abständen während der Studie (etwa alle 6 Monate).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Verlängerungsstudie. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in allen drei Studien ein unabhängiges Datenkomitee die Sicherheitsdaten in regelmäßigen Abständen überprüft hat, die Erhebung der Sicherheitsdaten konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Gesamtraten UE, SUE

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse – Sicherheitspopulation – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-302 UE-Kategorie | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|--|-------------------|-------------------|----------------------|
| Probanden mit jeglichen UE, n (%) ^a | 49 (80,3) | 58 (100,0) | 107 (89,9) |
| UE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 | 0 |
| UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 9 (14,8) | 12 (20,7) | 21 (17,6) |
| UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen | 0 | 0 | 0 |
| UE, die zum Abbruch der Studie führten | 0 | 0 | 0 |
| UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit jeglichen SUE, n (%) ^a | 3 (4,9) | 7 (12,1) | 10 (8,4) |
| SUE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 | 0 |
| SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 1 (1,6) | 3 (5,2) | 4 (3,4) |
| SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen | 0 | 0 | 0 |
| SUE, die zum Abbruch der Studie führten | 0 | 0 | 0 |
| SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit jeglichen behandlungsbezogenen UE, n (%) ^{a, b} | 6 (9,8) | 53 (91,4) | 59 (49,6) |
| Behandlungsbezogene SUEs | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit jeglichen UE von NCI CTCAE Grad ≥ 3, n (%) ^a | 2 (3,3) | 6 (10,3) | 8 (6,7) |
| Probanden, die gestorben sind, n (%) ^a | 0 | 0 | 0 |
| UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, standardisierte MedDRA-Abfrage. SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.1.1 und Tabelle 14.3.1.1.1. | | | |

Die meisten Probanden (107/119 (89,9%)) erfuhren mindestens 1 UE während der Studie. Von diesen traten bei 21 Probanden (17,6 %) UEs auf, die zu einer Dosisunterbrechung führten. Bei keinem Probanden trat ein Ereignis auf, das zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führte (Tabelle 4-140).

SUE wurden bei 10/119 (8,4%) Probanden berichtet, die bei 4 Probanden (3,4%) zu einer Dosisunterbrechung führten (Tabelle 4-140).

UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, nach höchstem CTCAE-Grad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| System Organklasse Bevorzugter Begriff Höchster CTCAE-Grad | plc/vos (N=61) | vos/vos (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|---|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Probanden mit jeglichen UE | 49 (80,3) | 58 (100,0) | 107 (89,9) |
| Grad 1 | 22 (36,1) | 28 (48,3) | 50 (42,0) |
| Grad 2 | 25 (41,0) | 24 (41,4) | 49 (41,2) |
| Grad 3 | 2 (3,3) | 5 (8,6) | 7 (5,9) |
| Grad > 3 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,8) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; plc, Placebo; vos, Vosoritid.

SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.

^aDie Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT mit dem höchsten CTCAE-Grad gezählt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.3.4.1 und Tabelle 14.3.1.2.1.1.

Die Gesamtinzidenz von UE jeglichen Grades betrug 107/119 (89,9%). Die Mehrheit (nach höchstem CTCAE-Grad) war Grad 1 (leicht) bei 50/119 (42,0%) Probanden; 49/119 (41,2%) Probanden erlebten einen Grad 2 (moderat). Bei sieben Probanden (5,9 %) traten Ereignisse des Grades 3 auf und bei 1 Probanden (0,8 %) trat ein Ereignis des Grades 4 auf. Im Rahmen der Studie wurden keine Todesfälle berichtet (Tabelle 4-141).

Zu den häufigsten Grad-2-Ereignissen insgesamt (nach höchstem CTCAE-Grad) gehörten Nasopharyngitis (30 [25,2 %]), Infektionen der oberen Atemwege (19 [16,0 %]), Otitis media (11 [9,2 %]), Pyrexie und Kopfschmerzen 7 (5,9 %) und Urtikaria an der Injektionsstelle 6 (5,0 %).

Insgesamt gab es 7 Probanden mit 11 Ereignissen des Grades 3, darunter Knie deformität (2 Probanden, 1,7%), Influenza, Otitis media chronica, Hüftdeformität, Schlafapnoe-Syndrom, Rückenmarksverletzung, Syringomyelie und Radiusfraktur (jeweils 1 Proband, 0,8%). Ein Grad-4-Ereignis einer Appendizitis wurde bei 1 Probanden (0,8 %) berichtet. Alle Ereignisse der Grade 3 und 4 wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet und keines führte zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 10\%$ der Probanden auftraten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse – Weitere Untersuchungen

| Systemorganklasse | Plc/vos (N=61) | Vos/vos (N=58) | Insgesamt (N=119) |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|

| | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) |
|---|-------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 84,16 | - | 136,09 | - | 220,25 |
| Probanden mit jeglichen UE | 49 (80,3) | 297 (3,5) | 58 (100,0) | 7628 (56,0) | 107 (89,9) | 7925 (36,0) |
| Infektionen und Infestation | 38 (62,3) | 102 (1,2) | 46 (79,3) | 192 (1,4) | 84 (70,6) | 294 (1,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 11 (18,0) | 21 (0,2) | 53 (91,4) | 7017 (51,6) | 64 (53,8) | 7038 (32,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 18 (29,5) | 30 (0,4) | 26 (44,8) | 73 (0,5) | 44 (37,0) | 103 (0,5) |
| Erkrankungen des Muskel-Skelett- Systems und des Bindegewebes | 16 (26,2) | 27 (0,3) | 24 (41,4) | 51 (0,4) | 40 (33,6) | 78 (0,4) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 15 (24,6) | 33 (0,4) | 24 (41,4) | 67 (0,5) | 39 (32,8) | 100 (0,5) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 12 (19,7) | 24 (0,3) | 20 (34,5) | 62 (0,5) | 32 (26,9) | 86 (0,4) |
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 8 (13,1) | 10 (0,1) | 17 (29,3) | 38 (0,3) | 25 (21,0) | 48 (0,2) |
| Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen | 8 (13,1) | 14 (0,2) | 16 (27,6) | 35 (0,3) | 24 (20,2) | 49 (0,2) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 8 (13,1) | 8 (0,1) | 16 (27,6) | 21 (0,2) | 24 (20,2) | 29 (0,1) |
| Untersuchungen | 2 (3,3) | 2 (0,0) | 12 (20,7) | 35 (0,3) | 14 (11,8) | 37 (0,2) |
| <p>UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse; plc, Placebo; vos, Vosoritid. Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUES wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.3.1.1 und Tabelle 14.3.</p> | | | | | | |

Insgesamt waren die häufigsten SOCs Infektionen und Infestationen (84 [70,6%] Probanden), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort (64 [53,8%] Probanden), gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems (44 [37,0%] Probanden), Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und Bindegewebserkrankungen (40 [33,6%] Probanden), Magen-Darm-Erkrankungen (39 [32,8%] Probanden), und Atemwegs-, Thorax- und Mediastinal Erkrankungen (32 [26,9%] Probanden).

Die Ereignisraten waren am höchsten in den SOCs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (32,0 SUEs/Personenjahr), gefolgt von Infektionen und Infestationen (1,3 UE/Personenjahr). Die Ereignisraten für alle anderen SOCs lagen bei < 1 UE/Personenjahr. Die höhere Ereignisrate für die allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden

am Verabreichungsort wurde weitgehend durch UE im Zusammenhang mit Reaktionen an der Einstichstelle verursacht.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 10\%$ der Probanden insgesamt berichtet wurden, nach bevorzugtem Begriff – Weitere Untersuchungen

| Systemorganklasse | Plc/vos (N=61) | | Vos/vos (N=58) | | Insgesamt (N=119) | |
|---|----------------|------------------------|----------------|------------------------|-------------------|------------------------|
| | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 84,16 | - | 136,09 | - | 220,25 |
| Probanden mit jeglichen UE | 49 (80,3) | 297 (3,5) | 58 (100,0) | 7628 (56,0) | 107 (89,9) | 7925 (36,0) |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 42 (72,4) | 2277 (16,7) | 42 (35,3) | 2277 (10,3) |
| Rötung der Injektionsstelle | 0 | 0 | 41 (70,7) | 3987 (29,3) | 41 (34,5) | 3987 (18,1) |
| Nasopharyngitis | 16 (26,2) | 29 (0,3) | 22 (37,9) | 44 (0,3) | 38 (31,9) | 73 (0,3) |
| Kopfschmerzen | 12 (19,7) | 22 (0,3) | 17 (29,3) | 54 (0,4) | 29 (24,4) | 76 (0,3) |
| Pyrexie | 9 (14,8) | 10 (0,1) | 20 (34,5) | 25 (0,2) | 29 (24,4) | 35 (0,2) |
| Infektion der oberen Atemwege | 11 (18,0) | 16 (0,2) | 15 (25,9) | 18 (0,1) | 26 (21,8) | 34 (0,2) |
| Erbrechen | 8 (13,1) | 9 (0,1) | 17 (29,3) | 29 (0,2) | 25 (21,0) | 38 (0,2) |
| Schwellung der Injektionsstelle | 0 | 0 | 23 (39,7) | 322 (2,4) | 23 (19,3) | 322 (1,5) |
| Husten | 7 (11,5) | 8 (0,1) | 12 (20,7) | 20 (0,1) | 19 (16,0) | 28 (0,1) |
| Mittelohrentzündung | 6 (9,8) | 8 (0,1) | 12 (20,7) | 20 (0,1) | 18 (15,1) | 28 (0,1) |
| Arthralgie | 6 (9,8) | 8 (0,1) | 11 (19,0) | 16 (0,1) | 17 (14,3) | 24 (0,1) |
| Schmerzen in den Extremitäten | 5 (8,2) | 6 (0,1) | 11 (19,0) | 18 (0,1) | 16 (13,4) | 24 (0,1) |
| Ohrenschmerzen | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 12 (20,7) | 20 (0,1) | 13 (10,9) | 21 (0,1) |
| Gastroenteritis viral | 5 (8,2) | 6 (0,1) | 8 (13,8) | 8 (0,1) | 13 (10,9) | 14 (0,1) |
| Influenza | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 10 (17,2) | 13 (0,1) | 13 (10,9) | 16 (0,1) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Bevorzugter Begriff; plc, Placebo; vos, Vosoritid.
 Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt.
 SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten einer SUE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020Tabelle 12.2.3.2.1 und Tabelle 14.3.

Insgesamt waren die häufigsten UE Reaktionen an der Einstichstelle (35,3%), Erythem an der Injektionsstelle (34,5%), Nasopharyngitis (31,9%), Kopfschmerzen und Pyrexie (24,4%), Infektionen der oberen Atemwege (21,8%) und Erbrechen (21,0%). Die UE mit den höchsten Ereignisraten waren Erytheme an der Injektionsstelle (18,1 UE/Personenjahr); Reaktionen an der Injektionsstelle (10,3 UE/Personenjahr); Schwellung an der Injektionsstelle (1,5 UE/Personenjahr).

Alle anderen berichteten UE hatten Ereignisraten von <1,0 UE/Personenjahr. Diese UE waren entweder konsistent mit Ereignissen bezüglich Reaktionen an der Einstichstelle, die nach lokaler Verabreichung der Behandlung beobachtet werden, oder allgemeine Atemwegsinfektionen, die routinemäßig bei pädiatrischen Patientenpopulation beobachtet werden.

UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad)

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 1 – Weitere Untersuchungen

| Systemorganklasse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | | Insgesamt (N=119) | |
|---|---|------------------------------|--|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 60,94 | - | 57,96 | - | 118,90 |
| Probanden mit jeglichen UE | 49 (80,3) | 243 (4,0) | 57 (98,3) | 7330 (126,5) | 106 (89,1) | 7573 (63,7) |
| Infektionen und Infestation | 38 (62,3) | 89 (1,5) | 38 (65,5) | 100 (1,7) | 76 (63,9) | 189 (1,6) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 11 (18,0) | 18 (0,3) | 52 (89,7) | 6984 (120,5) | 63 (52,9) | 7002 (58,9) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 15 (24,6) | 27 (0,4) | 20 (34,5) | 46 (0,8) | 35 (29,4) | 73 (0,6) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 13 (21,3) | 19 (0,3) | 22 (37,9) | 34 (0,6) | 35 (29,4) | 53 (0,4) |
| Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes | 12 (19,7) | 20 (0,3) | 16 (27,6) | 24 (0,4) | 28 (23,5) | 44 (0,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 9 (14,8) | 21 (0,3) | 14 (24,1) | 32 (0,6) | 23 (19,3) | 53 (0,4) |
| Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen | 7 (11,5) | 10 (0,2) | 14 (24,1) | 23 (0,4) | 21 (17,6) | 33 (0,3) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | | |
|--|----------|---------|-----------|----------|-----------|----------|
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 8 (13,1) | 9 (0,1) | 11 (19,0) | 24 (0,4) | 19 (16,0) | 33 (0,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 8 (13,1) | 8 (0,1) | 10 (17,2) | 14 (0,2) | 18 (15,1) | 22 (0,2) |
| Untersuchungen | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 8 (13,8) | 30 (0,5) | 9 (7,6) | 31 (0,3) |
| Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung | 4 (6,6) | 4 (0,1) | 3 (5,2) | 4 (0,1) | 7 (5,9) | 8 (0,1) |
| Vaskuläre Erkrankungen | 4 (6,6) | 4 (0,1) | 3 (5,2) | 4 (0,1) | 7 (5,9) | 8 (0,1) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 2 (3,3) | 4 (0,1) | 4 (6,9) | 4 (0,1) | 6 (5,0) | 8 (0,1) |
| Psychiatrische Erkrankung | 3 (4,9) | 3 (0,0) | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 4 (3,4) | 4 (0,0) |
| Erkrankungen der Atemwege und des Brustkorbs | 2 (3,3) | 3 (0,0) | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 3 (2,5) | 4 (0,0) |
| Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen | 2 (3,3) | 2 (0,0) | 0 | 0 | 2 (1,7) | 2 (0,0) |
| Chirurgische und medizinische Verfahren | 0 | 0 | 2 (3,4) | 2 (0,0) | 2 (1,7) | 2 (0,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 1 (0,8) | 1 (0,0) |
| Augenkrankheiten | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 1 (0,8) | 1 (0,0) |
| Produktbezogene Fragen | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 1 (0,8) | 1 (0,0) |
| Nieren- und Harnwegserkrankungen | 1 (1,6) | 1 (0,0) | 0 | 0 | 1 (0,8) | 1 (0,0) |
| <p>UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des zu bewertenden Jahres aus Sicherheitsgründen weiterverfolgt wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 1 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020Tabelle 14.3.1.2.3.2.1.</p> | | | | | | |

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 2 – Weitere Untersuchungen

| Systemorganklasse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | | Insgesamt (N=119) | |
|---|---|------------------------------|--|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 21,72 | - | 57,53 | - | 79,24 |
| Probanden mit jeglichen UE | 20 (33,3) | 52 (2,4) | 52 (89,7) | 228 (4,0) | 72 (61,0) | 280 (3,5) |
| Infektionen und Infestation | 9 (15,0) | 13 (0,6) | 37 (63,8) | 74 (1,3) | 46 (39,0) | 87 (1,1) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | | |
|---|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 3 (5,0) | 3 (0,1) | 17 (29,3) | 26 (0,5) | 20 (16,9) | 29 (0,4) |
| Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes | 6 (10,0) | 7 (0,3) | 14 (24,1) | 19 (0,3) | 20 (16,9) | 26 (0,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 6 (10,0) | 11 (0,5) | 12 (20,7) | 26 (0,5) | 18 (15,3) | 37 (0,5) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 3 (5,0) | 3 (0,1) | 14 (24,1) | 24 (0,4) | 17 (14,4) | 27 (0,3) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 3 (5,0) | 4 (0,2) | 8 (13,8) | 17 (0,3) | 11 (9,3) | 21 (0,3) |
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 9 (15,5) | 11 (0,2) | 10 (8,5) | 12 (0,2) |
| Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen | 3 (5,0) | 4 (0,2) | 4 (6,9) | 6 (0,1) | 7 (5,9) | 10 (0,1) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 | 0 | 6 (10,3) | 7 (0,1) | 6 (5,1) | 7 (0,1) |
| Untersuchungen | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 4 (6,9) | 4 (0,1) | 5 (4,2) | 5 (0,1) |
| Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 3 (5,2) | 3 (0,1) | 4 (3,4) | 4 (0,1) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (1,7) | 2 (0,1) | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 2 (1,7) | 3 (0,0) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 0 | 0 | 2 (3,4) | 3 (0,1) | 2 (1,7) | 3 (0,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 2 (3,4) | 3 (0,1) | 2 (1,7) | 3 (0,0) |
| Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust | 1 (1,7) | 2 (0,1) | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 2 (1,7) | 3 (0,0) |
| Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 1 (0,8) | 1 (0,0) |
| Erkrankungen des Herzens | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 1 (0,8) | 1 (0,0) |
| Augenkrankheiten | 0 | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,0) | 1 (0,8) | 1 (0,0) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des zu bewertenden Jahres aus Sicherheitsgründen weiterverfolgt wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 2 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 14.3.1.2.3.2.2.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 3 – Weitere Untersuchungen

| Systemorganklasse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | | Insgesamt (N=119) | |
|--|---|------------------------------|--|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | 1,50 | - | 19,70 | - | 21,20 |
| Probanden mit jeglichen UE | 2 (50,0) | 2 (1,3) | 19 (34,5) | 65 (3,3) | 21 (35,6) | 67 (3,2) |
| Infektionen und Infestation | 0 | 0 | 12 (21,8) | 16 (0,8) | 12 (20,3) | 16 (0,8) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 2 (50,0) | 2 (1,3) | 4 (7,3) | 4 (0,2) | 6 (10,2) | 6 (0,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 4 (7,3) | 6 (0,3) | 4 (6,8) | 6 (0,3) |
| Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes | 0 | 0 | 4 (7,3) | 7 (0,4) | 4 (6,8) | 7 (0,3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 0 | 4 (7,3) | 13 (0,7) | 4 (6,8) | 13 (0,6) |
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 0 | 0 | 3 (5,5) | 3 (0,2) | 3 (5,1) | 3 (0,1) |
| Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen | 0 | 0 | 3 (5,5) | 6 (0,3) | 3 (5,1) | 6 (0,3) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 0 | 0 | 3 (5,5) | 6 (0,3) | 3 (5,1) | 6 (0,3) |
| Augenkrankheiten | 0 | 0 | 1 (1,8) | 1 (0,1) | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Untersuchungen | 0 | 0 | 1 (1,8) | 1 (0,1) | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 0 | 0 | 1 (1,8) | 1 (0,1) | 1 (1,7) | 1 (0,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 1 (1,8) | 1 (0,1) | 1 (1,7) | 1 (0,0) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des zu bewertenden Jahres aus Sicherheitsgründen weiterverfolgt wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 3 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 14.3.1.2.3.2.3.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 4 – Weitere Untersuchungen

| Systemorganklasse | Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61) | | 15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58) | | Insgesamt (N=119) | |
|---|---|------------------------------|--|------------------------------|----------------------|------------------------------|
| | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) | Inzidenz n (%) | Ereignis Rate m (Rate) |
| Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre | - | NA | - | 0,91 | - | 0,91 |
| Probanden mit jeglichen UE | - | - | 1 (50,0) | 4 (4,4) | 1 (50,0) | 4 (4,4) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | - | - | 1 (50,0) | 1 (1,1) | 1 (50,0) | 1 (1,1) |
| Infektionen und Infestation | - | - | 1 (50,0) | 2 (2,2) | 1 (50,0) | 2 (2,2) |
| Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes | - | - | 1 (50,0) | 1 (1,1) | 1 (50,0) | 1 (1,1) |
| <p>UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des untersuchten Jahres auf Sicherheit überprüft wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.</p> <p>^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 4 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020Tabelle 14.3.1.2.3.2.4.</p> | | | | | | |

Unerwünschte Ereignisse traten bei 107/119 (89,9%) Probanden auf, mit 7925 Ereignissen und einer expositionsbereinigten Rate von 36,0 Ereignissen/Personenjahre basierend auf 220,25 Personenjahren Exposition.

In Jahr 1 wurden 7573 UE bei 106/119 (89,1%) Probanden berichtet, mit einer expositionsbereinigten Rate von 63,7 Ereignissen/Personenjahr basierend auf 118,90 Personenjahren der Exposition. Im Jahr 2 wurden 280 UE bei 72/118 (61,0%) Probanden mit einer Ereignisrate von 3,5 Ereignissen/Personenjahr, basierend auf 79,24 Jahren der Exposition. Im Jahr 3 wurden bisher 67 UE bei 21/59 (35,6%) Probanden gemeldet was einer expositionsbereinigten Rate von 3,2/Personenjahre entspricht, basierend auf 21,20 Expositionsjahren. In Jahr 3 wurden bisher nur 4 UE bei 1/2 (50,0%) Probanden gemeldet, was einer expositionsbereinigten Rate von 4,4/Personenjahre auf der Basis von 0,91 Expositionsjahren entspricht.

UE von Interesse/besonderem Interesse

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse der Studie BMN 111-302 - RCT

| Probanden mit einem UE von Interesse/besonderem Interesse, n (%) ^a | <u>plc/vos</u> (N=61) | <u>vos/vos</u> (N=58) | <u>Insgesamt</u> (N=119) |
|--|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Reaktionen an der Injektionsstelle | 1 (1,6) | 49 (84,5) | 50 (42,0) |
| Hypotension | 5 (8,2) | 10 (17,2) | 15 (12,6) |
| Änderung der Herzfrequenz | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,8) |
| Überempfindlichkeit (SMQ Enge Begriffe) | 6 (9,8) | 19 (32,8) | 25 (21,0) |
| Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen | 0 | 0 | 0 |
| Verrutschte Oberschenkelkapitalepiphyse | 0 | 0 | 0 |
| Brüche | 0 | 1 (1,7) | 1 (0,8) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, standardisierte MedDRA-Abfrage.

SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.

^aDie Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.

^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.1.1 und Tabelle 14.3.1.1.1.

Insgesamt umfassten die während der Studie berichteten UE von Interesse/besonderem Interesse Reaktionen an der Einstichstelle bei 50 (42,0 %) Probanden: Hypotonie bei 15 (12,6 %) Probanden, Überempfindlichkeit bei 25 (21,0 %) Probanden sowie Herzfrequenzveränderung und Frakturen bei jeweils 1 (0,8 %) Probanden.

Zusammenfassung Studie BMN 111-302

Zusammenfassend zeigen die Sicherheitsdaten, dass Vosoritid 15 µg/kg, verabreicht als tägliche subkutane Injektion, auch nach 2 Jahren der Behandlung ein positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist.

Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen, wobei sich das Sicherheitsprofil bei fortgesetzter Behandlung nicht veränderte. Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Einstichstelle, die alle selbstlimitierend waren. Es gab keine Abbrüche aufgrund von UE. Die 14 SUE, die bis zum Stichtag gemeldet wurden, standen in keinem Zusammenhang mit Vosoritid. Es wurden keine UE von disproportionalen Skelettwachstum, Epiphysenlösung des Femurkopfs oder avaskulärer Nekrose berichtet. Es gab ein einziges Ereignis einer Radialfraktur, das mit einem Trauma zusammenhing und als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet wurde. Bei fünfzehn Probanden (12,6%) kam es zu einer Senkung des Blutdrucks; alle waren nicht schwerwiegend, vorübergehend und bis auf eine Ausnahme verschwanden alle ohne medizinische Intervention. Keine führte zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung.

Studie BMN 111-202

Alle Studienteilnehmer erhielten mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments. Die mittlere Dauer der Studienmedikation im abgeschlossenen ersten 6-Monats-Zeitraum betrug insgesamt 179 Tage und 180,3, 183,6, 186,8 bzw. 165,2 Tage für Kohorte 1, 2, 3 und 4. Die niedrigere mittlere Dauer der Studienmedikation in Kohorte 4 kann auf einen Probanden zurückgeführt werden, der das Studienmedikament 10 Tage nach der Dosierung absetzte, während die Probanden in den anderen drei Kohorten etwa 6 Monate lang mit dem Studienmedikament behandelt wurden. Die mittlere Tagesdosis (SD) der Probanden in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug 2,5 (0,02), 7,6 (0,13), 15,0 (0,07) bzw. 30,0 (0,15) µg/kg.

Kein Proband brach das Studienmedikament ab, weil er die im Protokoll definierten Abbruchkriterien Kriterien erfüllte. Es traten keine Dosisreduktionen während der Studie auf.

Gesamtraten UE, SUE

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 35 (100,0%) |
| Probanden mit mindestens 1 berichteten TEAE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament | 7 (87,5%) | 8 (100,0%) | 9 (90,0%) | 9 (100,0%) | 33 (94,3%) |
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten, mit dem Studienmedikament zusammenhängende SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden, die das Studienmedikament aufgrund von TEAE dauerhaft abgesetzt haben | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) | 1 (2,9%) |
| Probanden, die die Studie aufgrund von TEAE abbrachen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gestorbene Probanden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. TEAE ist jedes UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt angesehen. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. ^a Die Beziehung zum Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.1.1. | | | | | |

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Kohorte), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 35 (100,0%) |
| Probanden mit mindestens 1 berichteten TEAE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament | 7 (87,5%) | 8 (100,0%) | 9 (90,0%) | 9 (100,0%) | 33 (94,3%) |
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE | 1 (12,5%) | 0 | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 3 (8,6%) |
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten, mit dem Studienmedikament zusammenhängende SUE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden, die das Studienmedikament aufgrund von TEAE dauerhaft abgesetzt haben | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) | 1 (2,9%) |
| Probanden, die die Studie aufgrund von TEAE abbrechen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gestorbene Probanden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <p>TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. TEAE ist jedes UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert ^a Die Beziehung zum Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.1.2.</p> | | | | | |

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate; nach Dosis), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | 2,5 ug/kg (N=8) | 7,5 ug/kg (N=15) | 15 ug/kg (N=22) | 30 ug/kg (N=9) |
|---|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 14 (93,3%) | 22 (100,0%) | 9 (100,0%) |
| Probanden mit mindestens 1 berichteten TEAE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament | 7 (87,5%) | 11 (73,3%) | 20 (90,9%) | 9 (100,0%) |
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE | 1 (12,5%) | 0 | 1 (4,5%) | 1 (11,1%) |
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten, mit dem Studienmedikament zusammenhängende SUE | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden, die das Studienmedikament dauerhaft abgesetzt haben aufgrund von TEAE | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) |
| Probanden, die die Studie aufgrund von TEAE abbrechen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gestorbene Probanden | 0 | 0 | 0 | 0 |

TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
 TEAE ist jedes UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat.
 SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.
 N in den Spaltenüberschriften ist die Anzahl der Probanden, die jemals die entsprechende Dosis eingenommen haben. UEs werden zusammengefasst unter dem Dosiswert am Tag des Auftretens der SUE.
 a Die Beziehung zum Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt.
 Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.1.3.

Alle 35 Probanden (100%) im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie im gesamten Studienzeitraum berichteten mindestens ein UE (Gesamtrate UE, SUE Tabelle 4-149). Bei 33 (94,3 %) Probanden, sowohl im initialen 6-Monats-Zeitraum (Gesamtrate UE, SUE, Tabelle 4-149) als auch im gesamten Studienzeitraum (Tabelle 4-150) handelte es sich um UE, die nach Einschätzung des Investigators im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Es wurden keine SUE im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum berichtet. Drei (8,6 %) Probanden berichteten SUE im gesamten Studienzeitraum, und zwar CTCAE Grad 3 obstruktive Schlafapnoe, Grad 1 Tonsillenhypertrophie und Grad 3 thyroglossale Zyste. Keines dieser SUE wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (Tabelle 4-150).

Nach Dosisstufe ausgewertet, traten die SUE bei der 2,5 µg/kg-Dosis (1 Proband, 12,5%); der 15 µg/kg-Dosis (1 Proband, 4,5 %); und der 30 µg/kg-Dosis (1 Proband, 11,1 %) auf (Tabelle 4-151).

Ein Studienteilnehmer brach im ersten 6-Monats-Zeitraum das Studienmedikament aufgrund eines UE dauerhaft ab. Es handelte sich um einen 7-jährigen Jungen in der 30 µg/kg-Kohorte, bei dem ein intermittierendes Wolff-Parkinson-White-Syndrom des Grades 1 auftrat, das während der routinemäßigen EKG-Überwachung entdeckt wurde. Der Junge hatte keine klinischen Symptome in Verbindung mit diesem Befund und blieb asymptomatisch und ohne supraventrikuläre Tachykardie während der gesamten Studienteilnahme. Nachdem der Junge das Studienmedikament abgesetzt hatte, trafen die Eltern die Entscheidung, aus der Studie auszusteigen.

Kein anderer Studienteilnehmer brach die Studie aufgrund eines UE ab. Es wurden keine Todesfälle während der Studie gemeldet.

Gesamtrate UE, SUE nach Schweregrad

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 35 (100,0%) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| 6 Monate | | | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Klasse 1 | 5 (62,5%) | 7 (87,5%) | 5 (50,0%) | 7 (77,8%) | 24 (68,6%) |
| Klasse 2 | 3 (37,5%) | 1 (12,5%) | 5 (50,0%) | 2 (22,2%) | 11 (31,4%) |
| 24 Monate | | | | | |
| Klasse 1 | 3 (37,5%) | 3 (37,5%) | 2 (20,0%) | 3 (33,3%) | 11 (31,4%) |
| Klasse 2 | 4 (50,0%) | 4 (50,0%) | 7 (70,0%) | 5 (55,6%) | 20 (57,1%) |
| Klasse 3 | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 4 (11,4%) |

TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event].
TEAE ist jedes UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat.
SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert
Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.2.1 und 12.2.3.2.2.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | 2,5 µg/kg (N=8) | 7,5 µg/kg (N=15) | 15 µg/kg (N=22) | 30 µg/kg (N=9) |
|---|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEUE | 8 (100,0%) | 14 (93,3%) | 22 (100,0%) | 9 (100,0%) |
| Klasse 1 | 3 (37,5%) | 13 (86,7%) | 5 (22,7%) | 3 (33,3%) |
| Klasse 2 | 4 (50,0%) | 1 (6,7%) | 15 (68,2%) | 5 (55,6%) |
| Klasse 3 | 1 (12,5%) | 0 | 2 (9,1%) | 1 (11,1%) |

TEUE, unerwünschtes Ereignis, das bei der Behandlung auftritt.
TEUE ist jede UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat.
SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt angesehen. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.
N in den Spaltenüberschriften ist die Anzahl der Probanden, die jemals die entsprechende Dosis eingenommen haben. UEs werden zusammengefasst unter dem Dosiswert am Tag des Auftretens der SUE.
Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.2.3.

Kein Proband meldete ein UE Grad 3 oder höher im ersten 6-Monats-Zeitraum. Über alle Kohorten hinweg wurden vier Ereignisse des Grades 3 bei 4 Probanden berichtet, darunter Schlafapnoe-Syndrom, Tonsilläre Hypertrophie, Situative Synkope und Thyroglossale Zyste.

Alle Ereignisse des Grades 3 wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet und keines führte zu einem dauerhaften Abbruch der Studie oder des Studienmedikaments. Alle Ereignisse des Grades 2 wurden als nicht in Zusammenhang mit Vosoritid bewertet, mit Ausnahme eines Ereignisses einer Präsynkope.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE | 1 (12,5%) | 0 | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 3 (8,6%) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 1 (12,5%) | 0 | 1 (10,0%) | 0 | 2 (5,7%) |
| Schlafapnoe-Syndrom | 1 (12,5%) | 0 | 0 | 0 | 1 (2,9%) |
| Tonsillar-Hypertrophie | 0 | 0 | 1 (10,0%) | 0 | 1 (2,9%) |
| Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) | 1 (2,9%) |
| Thyroglossalzyste | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) | 1 (2,9%) |
| <p>SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC, System Organ Class; PT, Bevorzugter Begriff; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities SUE ist jede schwerwiegende SUE, die nach Beginn der Einnahme des Studienmedikaments neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.3.1.2.1.</p> | | | | | |

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | 2,5 µg/kg (N=8) | 7,5 µg/kg (N=15) | 15 µg/kg (N=22) | 30 µg/kg (N=9) |
|---|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE | 1 (12,5%) | 0 | 1 (4,5%) | 1 (11,1%) |
| Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) |
| Thyroglossalzyste | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1%) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 1 (12,5%) | 0 | 1 (4,5%) | 0 |
| Schlafapnoe-Syndrom | 1 (12,5%) | 0 | 0 | 0 |
| Tonsillar-Hypertrophie | 0 | 0 | 1 (4,5%) | 0 |
| <p>SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC, System Organ Class; PT, Bevorzugter Begriff; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities SUE ist jede schwerwiegende SUE, die nach Beginn der Einnahme des Studienmedikaments neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. N in den Spaltenüberschriften ist die Anzahl der Probanden, die die entsprechende Dosis eingenommen haben. Die SUEs werden unter der Dosisstufe am Datum des Auftretens der SUE zusammengefasst. Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.3.1.2.2.</p> | | | | |

Während des anfänglichen 6-monatigen Zeitraums traten keine SUE auf. Im gesamten Studienzeitraum (24 Monate) wurden bei 3 Probanden (8,6%) SUE berichtet (Tabelle 4-154). Alle wurden als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet und umfassten Thyroglossalzyste (Grad 3), obstruktive Schlafapnoe (Grad 3) und Tonsillenhypertrophie (Grad 1).

UE nach SOC und Preferred Term

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 35 (100,0%) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 7 (87,5%) | 8 (100,0%) | 9 (90,0%) | 9 (100,0%) | 33 (94,3%) |
| Infektionen und Infestation | 4 (50,0%) | 6 (75,0%) | 8 (80,0%) | 7 (77,8%) | 25 (71,4%) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 6 (75,0%) | 4 (50,0%) | 4 (40,0%) | 4 (44,4%) | 18 (51,4%) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 4 (50,0%) | 4 (50,0%) | 6 (60,0%) | 4 (44,4%) | 18 (51,4%) |
| Vaskuläre Erkrankungen | 3 (37,5%) | 4 (50,0%) | 4 (40,0%) | 3 (33,3%) | 14 (40,0%) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 4 (50,0%) | 3 (37,5%) | 2 (20,0%) | 3 (33,3%) | 12 (34,3%) |
| Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen | 3 (37,5%) | 5 (62,5%) | 1 (10,0%) | 2 (22,2%) | 11 (31,4%) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 1 (12,5%) | 3 (37,5%) | 2 (20,0%) | 2 (22,2%) | 8 (22,9%) |
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 2 (25,0%) | 3 (37,5%) | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 7 (20,0%) |
| Untersuchungen | 1 (12,5%) | 0 | 4 (40,0%) | 1 (11,1%) | 6 (17,1%) |
| Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 2 (22,2%) | 5 (14,3%) |
| Psychiatrische Erkrankung | 2 (25,0%) | 2 (25,0%) | 0 | 0 | 4 (11,4%) |
| <p>TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]; SOC, System Organ Class; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. TEAE ist jede UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.1.</p> | | | | | |

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 35 (100,0%) |
| Erythem an der Injektionsstelle | 4 (50,0%) | 7 (87,5%) | 9 (90,0%) | 9 (100,0%) | 29 (82,9%) |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 2 (25,0%) | 6 (75,0%) | 8 (80,0%) | 9 (100,0%) | 25 (71,4%) |
| Hypotonie | 3 (37,5%) | 4 (50,0%) | 4 (40,0%) | 2 (22,2%) | 13 (37,1%) |
| Schwellung der Injektionsstelle | 4 (50,0%) | 2 (25,0%) | 4 (40,0%) | 2 (22,2%) | 12 (34,3%) |
| Kopfschmerzen | 4 (50,0%) | 2 (25,0%) | 2 (20,0%) | 3 (33,3%) | 11 (31,4%) |
| Husten | 4 (50,0%) | 0 | 2 (20,0%) | 4 (44,4%) | 10 (28,6%) |
| Pyrexie | 4 (50,0%) | 1 (12,5%) | 3 (30,0%) | 2 (22,2%) | 10 (28,6%) |
| Nasopharyngitis | 1 (12,5%) | 3 (37,5%) | 3 (30,0%) | 1 (11,1%) | 8 (22,9%) |
| Ohrentzündungen | 0 | 3 (37,5%) | 2 (20,0%) | 2 (22,2%) | 7 (20,0%) |
| Urtikaria an der Injektionsstelle | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 2 (20,0%) | 3 (33,3%) | 7 (20,0%) |
| Infektion der oberen Atemwege | 0 | 1 (12,5%) | 3 (30,0%) | 2 (22,2%) | 6 (17,1%) |
| Ohrenscherzen | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 5 (14,3%) |
| Oropharyngeale Schmerzen | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 2 (20,0%) | 0 | 5 (14,3%) |
| Erbrechen | 2 (25,0%) | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 5 (14,3%) |
| Arthropodenbiss | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 1 (10,0%) | 0 | 4 (11,4%) |
| Diarrhöe | 0 | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 2 (22,2%) | 4 (11,4%) |

TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]; PT, Bevorzugter Begriff; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
TEAE ist jedes UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat.
SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.
Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.2.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 35 (100,0%) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 7 (87,5%) | 8 (100,0%) | 9 (90,0%) | 9 (100,0%) | 33 (94,3%) |

| | | | | | |
|--|-----------|-----------|-------------|------------|------------|
| Infektionen und Infestation | 6 (75,0%) | 6 (75,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 31 (88,6%) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 6 (75,0%) | 5 (62,5%) | 7 (70,0%) | 5 (55,6%) | 23 (65,7%) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 6 (75,0%) | 6 (75,0%) | 5 (50,0%) | 5 (55,6%) | 22 (62,9%) |
| Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen | 5 (62,5%) | 6 (75,0%) | 4 (40,0%) | 5 (55,6%) | 20 (57,1%) |
| Vaskuläre Erkrankungen | 5 (62,5%) | 5 (62,5%) | 5 (50,0%) | 3 (33,3%) | 18 (51,4%) |
| Erkrankungen des Muskel-Skelettsystems und des Bindegewebes | 4 (50,0%) | 4 (50,0%) | 4 (40,0%) | 5 (55,6%) | 17 (48,6%) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 5 (62,5%) | 4 (50,0%) | 4 (40,0%) | 3 (33,3%) | 16 (45,7%) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 2 (25,0%) | 3 (37,5%) | 5 (50,0%) | 2 (22,2%) | 12 (34,3%) |
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 3 (37,5%) | 4 (50,0%) | 2 (20,0%) | 1 (11,1%) | 10 (28,6%) |
| Untersuchungen | 1 (12,5%) | 0 | 5 (50,0%) | 1 (11,1%) | 7 (20,0%) |
| Augenkrankheiten | 2 (25,0%) | 0 | 2 (20,0%) | 1 (11,1%) | 5 (14,3%) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (12,5%) | 0 | 2 (20,0%) | 2 (22,2%) | 5 (14,3%) |
| Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems | 2 (25,0%) | 0 | 2 (20,0%) | 0 | 4 (11,4%) |
| Psychiatrische Erkrankung | 2 (25,0%) | 2 (25,0%) | 0 | 0 | 4 (11,4%) |

TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]; SOC, System Organ Class; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
TEAE ist jede UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat.
SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.
Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.3.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studie BMN 111-202 | Kohorte 1 (N=8) | Kohorte 2 (N=8) | Kohorte 3 (N=10) | Kohorte 4 (N=9) | Alle Kohorten (N=35) |
|---|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten TEAE | 8 (100,0%) | 8 (100,0%) | 10 (100,0%) | 9 (100,0%) | 35 (100,0%) |
| Erythem an der Injektionsstelle | 5 (62,5%) | 7 (87,5%) | 9 (90,0%) | 9 (100,0%) | 30 (85,7%) |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 6 (75,0%) | 7 (87,5%) | 8 (80,0%) | 9 (100,0%) | 30 (85,7%) |
| Hypotension | 5 (62,5%) | 5 (62,5%) | 4 (40,0%) | 2 (22,2%) | 16 (45,7%) |
| Schwellung der Injektionsstelle | 5 (62,5%) | 4 (50,0%) | 5 (50,0%) | 2 (22,2%) | 16 (45,7%) |
| Pyrexie | 5 (62,5%) | 3 (37,5%) | 5 (50,0%) | 2 (22,2%) | 15 (42,9%) |
| Husten | 5 (62,5%) | 2 (25,0%) | 3 (30,0%) | 4 (44,4%) | 14 (40,0%) |
| Kopfschmerzen | 4 (50,0%) | 2 (25,0%) | 3 (30,0%) | 3 (33,3%) | 12 (34,3%) |
| Nasopharyngitis | 1 (12,5%) | 4 (50,0%) | 5 (50,0%) | 2 (22,2%) | 12 (34,3%) |
| Ohrenentzündung | 2 (25,0%) | 3 (37,5%) | 2 (20,0%) | 2 (22,2%) | 9 (25,7%) |
| Urtikaria an der Injektionsstelle | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 2 (20,0%) | 4 (44,4%) | 9 (25,7%) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Erbrechen | 2 (25,0%) | 2 (25,0%) | 2 (20,0%) | 3 (33,3%) | 9 (25,7%) |
| Ohrenschmerzen | 2 (25,0%) | 4 (50,0%) | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 8 (22,9%) |
| Herbst | 4 (50,0%) | 0 | 2 (20,0%) | 2 (22,2%) | 8 (22,9%) |
| Schmerzen im Oberbauch | 2 (25,0%) | 3 (37,5%) | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 7 (20,0%) |
| Mittelohrentzündung | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 2 (20,0%) | 3 (33,3%) | 7 (20,0%) |
| Schmerzen in den Extremitäten | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 4 (44,4%) | 7 (20,0%) |
| Infektion der oberen Atemwege | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 3 (30,0%) | 2 (22,2%) | 7 (20,0%) |
| Arthropodenbiss | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 2 (20,0%) | 1 (11,1%) | 6 (17,1%) |
| Gastroenteritis viral | 2 (25,0%) | 2 (25,0%) | 0 | 2 (22,2%) | 6 (17,1%) |
| Nasenverstopfung | 1 (12,5%) | 3 (37,5%) | 0 | 2 (22,2%) | 6 (17,1%) |
| Oropharyngeale Schmerzen | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 3 (30,0%) | 0 | 6 (17,1%) |
| Ausschlag | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 2 (20,0%) | 1 (11,1%) | 6 (17,1%) |
| Virale Infektion | 3 (37,5%) | 0 | 2 (20,0%) | 1 (11,1%) | 6 (17,1%) |
| Arthralgie | 3 (37,5%) | 0 | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 5 (14,3%) |
| Rückenschmerzen | 1 (12,5%) | 3 (37,5%) | 1 (10,0%) | 0 | 5 (14,3%) |
| Diarrhöe | 1 (12,5%) | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 2 (22,2%) | 5 (14,3%) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 2 (20,0%) | 3 (33,3%) | 5 (14,3%) |
| Übelkeit | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 1 (10,0%) | 1 (11,1%) | 5 (14,3%) |
| Schwindel | 2 (25,0%) | 1 (12,5%) | 1 (10,0%) | 0 | 4 (11,4%) |
| Blutergüsse an der Injektionsstelle | 1 (12,5%) | 2 (25,0%) | 0 | 1 (11,1%) | 4 (11,4%) |
| Juckreiz an der Injektionsstelle | 1 (12,5%) | 0 | 2 (20,0%) | 1 (11,1%) | 4 (11,4%) |
| Nasenschleimhautentzündung | 2 (25,0%) | 1 (12,5%) | 0 | 1 (11,1%) | 4 (11,4%) |
| Virale Infektion der oberen Atemwege | 0 | 3 (37,5%) | 0 | 1 (11,1%) | 4 (11,4%) |

TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]; PT, Bevorzugter Begriff [Preferred Term]; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
TEAE ist jede UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat.
SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.
Probanden, bei denen mehr als eine TEUE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.4.

SOCs mit der höchsten Inzidenz von berichteten UE waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (33 Probanden; 94,3 %), sowie Infektionen und Infestationen (25 Probanden; 71,4%). Erythem an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle waren die häufigsten Preferred Terms, die über alle Kohorten hinweg berichtet wurden.

Zusammenfassung Studie BMN 111-202

Die Verabreichung von Vosoritid wurde im Allgemeinen in Tagesdosen von 2,5 µg/kg bis 30 µg/kg gut vertragen, wobei sich das Sicherheitsprofil im Laufe der Zeit nicht veränderte. Alle 35 Probanden (100 %) haben mindestens ein UE während der Studie erlebt. Es gab keine Todesfälle oder SUE, die auf die Verabreichung von Vosoritid zurückzuführen sind.

Die Mehrheit (über 99%) der UE wurde als Grad 1 und leicht bewertet. Alle Grad-2-Ereignisse (mit Ausnahme eines Ereignisses einer Präsynkope) und alle 4 Ereignisse des Grades 3 wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehen bewertet. Die berichteten Ereignisse der Grade 2 und 3 kommen in der zugrunde liegenden pädiatrischen Population häufig vor.

Drei SUE wurden bei drei Probanden gemeldet; obstruktive Schlafapnoe Grad 3, Tonsillenhypertrophie Grad 1 und eine Thyreoglossuszyste Grad 3. Dies sind entweder Manifestationen von ACH oder in der pädiatrischen Bevölkerung häufig auftretende Krankheiten. Alle 3 SUE wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet.

Ein Proband in Kohorte 4 brach die Behandlung an Tag 10 ab, weil bei ihm eine seltene kongenitale Abnormalität der Erregungsleitung (Wolf-Parkinson-White-Muster im EKG) bei der routinemäßigen EKG-Überwachung der Studie entdeckt wurde. Der Proband war asymptomatisch und hatte keine klinischen Symptome in Verbindung mit diesem Befund und war ohne berichtete supraventrikuläre Tachykardie während der Dauer seiner Studienteilnahme. Der Proband wurde aus Vorsichtsgründen aus der Behandlung genommen.

Reaktionen an der Injektionsstelle und asymptomatische Hypotonie waren häufige UE über alle Kohorten und Dosen. Weitere häufig gemeldete UE waren Pyrexie (15 Probanden, 42,9%), Husten (14 Probanden, 40 %), Kopfschmerzen und Nasopharyngitis (12 Probanden, 34,3 %) sowie Ohrenentzündung, Urtikaria an der Injektionsstelle und Erbrechen (9 Probanden, 25,7 %). Es wurde keine Zunahme der Häufigkeit oder Verschlechterung der UE im Laufe der Zeit beobachtet.

Insgesamt waren Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten UE, die alle als nicht schwerwiegend (Grad 1) und vorübergehend (mediane Dauer: 47-60 Minuten) berichtet wurden. Das Erythem an der Injektionsstelle war die am häufigsten berichtete Reaktion (85,7%). Keine Probanden haben die Studie oder die Studienbehandlung aufgrund einer Reaktion an der Injektionsstelle dauerhaft abgebrochen. Das häufigste Ereignis, das unter der Hypersensitivitäts-SMQ berichtet wurde, war Urtikaria an der Injektionsstelle. Keine Grad 3 Hypersensitivität oder Anaphylaxie wurden in der Studie berichtet. Es wurde kein Zusammenhang zwischen ADA-Positivität und der Inzidenz oder dem Schweregrad von Hypersensitivität oder Injektionsstellenreaktionen festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der TAb-Kreuzreaktivität mit endogenen natriuretischen Peptiden und UE im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenfunktion oder Elektrolyt-Ungleichgewicht gefunden. Insbesondere war die Entwicklung einer ADA-Reaktion auf Vosoritid nicht prädiktiv für ein ungünstiges Sicherheitsprofil oder ein reduziertes therapeutisches Ansprechen bei Patienten mit ACH.

Es wurde keine Korrelation zwischen der Vosoritid-Plasmaexposition und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle oder Hypotonie festgestellt.

Alle als Hypotonie berichteten Ereignisse waren leicht (Grad 1) und klangen ohne medizinische Intervention ab; eine Dosisabhängigkeit wurde nicht beobachtet. Die Mehrheit war asymptomatisch im Rahmen der vom Protokoll vorgeschriebenen Vitalparameter-Messungen

bei den Studienbesuchen. Bei einem Probanden kam es in zwei Fällen zu einem Blutdruckabfall aufgrund von 2 separaten synkopischen Ereignissen im Zusammenhang mit zwei separaten Blutentnahmen. Bei einem Probanden kam es zu einem Blutdruckabfall im Zusammenhang mit Miktions-induzierten vagalen Reaktion. Beide Probanden erhielten weiterhin das Studienmedikament ohne Unterbrechung weiter und benötigten keine dringende medizinische Intervention. Diese beiden Ereignisse sind in der pädiatrischen Praxis häufig anzutreffen.

Es traten keine schwerwiegenden kardiovaskulären Sicherheitsereignisse auf und kein Proband brach die Behandlung aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen ab. Insgesamt stimmen die Ergebnisse entweder mit einer erwarteten Anzahl von Beobachtungen angesichts der hohen Überwachungsfrequenz überein, unabhängig von einer medikamentenbedingten Wirkung, oder mit einer möglichen milden vasodilatatorischen Wirkung von Vosoritid, wobei eine signifikante Variabilität der Blutdruckmessungen, aber keine Veränderungen des mittleren systolischen oder diastolischen Blutdrucks zu irgendeinem Zeitpunkt während des Beobachtungszeitraums beobachtet wurden. Die bei der häufigen Überwachung beobachteten Blutdruckschwankungen waren leicht, vorübergehend und lösten sich spontan ohne medizinische Intervention auf und wurden im Zusammenhang mit den protokollierten Blutdruckmessungen beobachtet. Es gab keine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Meldung von Ereignissen mit Hypotonie. Expositions-Wirkungs-Analysen mit Änderungen von Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdrucks zeigten eine flache Beziehung zwischen der Vosoritid-Plasmaexposition und dem Anstieg der Herzfrequenz und keine Korrelation zwischen der Vosoritid-Plasmaexposition und der Abnahme des systolischen oder diastolischen Blutdrucks bis Tag 183 und bis Monat 24. Die Beurteilung, ob Vosoritid in den in dieser Studie verwendeten Dosierungen bei Kindern mit ACH eine Hypotonie induziert, wird durch die laufenden placebokontrollierten Studien unterstützt.

Es wurden keine UE von disproportionalen Skelettwachstum, beschleunigtem Knochenalter, verringerte Knochendichte, Fraktur, Epiphysenlösung des Femurkopfs oder Avaskuläre Nekrosen berichtet. Für die Dauer der Studie (24 Monate) wurden keine Anomalien in der Skelettreifung beobachtet, wobei das geschätzte durchschnittliche Knochenalter während der 2 Jahre der Studie erwartungsgemäß um 2 Jahre anstieg. Es wurde auch keine Verschlechterung der Proportionalität der proximalen und distalen Extremitätensegmente oder des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörper beobachtet.

Studie BMN 111-205

Alle Probanden erhielten in der Verlängerungsstudie BMN 111-205 weiterhin die gleiche Dosis von Vosoritid, die sie nach Abschluss von Studie BMN 111-202 (15 µg/kg oder 30 µg/kg täglich) erhalten haben.

Die maximale Gesamtnachbeobachtungszeit, unabhängig von der erhaltenen Dosis, vom Beginn der Behandlung in BMN 111-202 bis zum letzten Besuch vor dem Daten-Stichtag in BMN 111-205 war 69,3 Monate (für einen Probanden in Kohorte 1).

Kohorte 3 hat 15 µg/kg für eine mittlere (SD) Dauer von 57,17 (9,22) Monaten erhalten (maximale Behandlungsdauer von 62,2 Monaten), und Kohorte 4 erhielt 30 µg/kg für 50,12 (0,61) Monate (maximale Behandlungsdauer von 51,4 Monaten). Probanden in den Kohorten 1 und 2, die auf 15 µg/kg titriert wurden, nachdem sie subtherapeutische Dosen (2,5 µg/kg oder 7,5 µg/kg) in BMN 111-202 über einen Zeitraum von 11,8 bis 16,8 Monaten bzw. 8,0 bis 11,9 Monaten erhalten hatten, hatten eine mittlere (SD) Gesamtbehandlungsdauer von 48,67 (8,86) bzw. 54,65 (0,52) Monaten.

Für die 15 µg/kg-Dosis betrug die mittlere (SD) gewichtsadjustierte Tagesdosis 14,67 (0,32) µg/kg für Kohorte 1, 14,81 (0,14) µg/kg für Kohorte 2 und 14,32 (0,89) µg/kg für Kohorte 3. Für die 30 µg/kg-Dosis betrug die mittlere (SD) gewichtsadjustierte Tagesdosis 29,73 (0,204) µg/kg für Kohorte 4).

Gesamtrate UE, SUE

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8) | Insgesamt (N = 30) |
|--|--|--|--|---|-------------------------------|
| Probanden mit jeglichen UE, n (%)^a | 6 (100,0) | 6 (100,0) | 10 (100,0) | 8 (100,0) | 30 (100,0) |
| UE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 2 (33,3) | 3 (50,0) | 6 (60,0) | 3 (37,5) | 14 (46,7) |
| UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen | 0 | 0 | 1 (10,0) | 0 | 1 (3,3) |
| UE, die zum Abbruch der Studie führten | 2 (33,3) | 0 | 1 (10,0) | 1 (12,5) | 4 (13,3) |
| UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit jeglichen SUE, n (%)^a | 1 (16,7) | 0 | 1 (10,0) | 1 (12,5) | 3 (10,0) |
| SUE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 5 (83,3) | 6 (100,0) | 10 (100,0) | 8 (100,0) | 29 (96,7) |
| SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE, die zum Abbruch der Studie führten | 2 (33,3) | 1 (16,7) | 1 (10,0) | 1 (12,5) | 5 (16,7) |
| SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen. | | | | | |

| |
|--|
| <p>SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Grundlage berechnet.</p> <p>Nenner: Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.</p> <p>^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.1</p> |
|--|

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | Jahr 1 (N=30) | Jahr (N=30) | Jahr 3 (N=30) | Jahr 4 (N=29) | Jahr 5 (N=29) | Jahr 6 (N = 15) |
|---|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Probanden mit jeglichen UE, n (%) ^a | 30 (100,0) | 30 (100,0) | 28 (93,3) | 24 (82,8) | 18 (62,1) | 10 (66,7) |
| UE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 9 (30,0) | 7 (23,3) | 8 (26,7) | 5 (17,2) | 3 (10,3) | 4 (26,7) |
| UE, die zum Abbruch der Studie führten | 0 | 0 | 1 (3,3) | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit jeglichen SUE, n (%) ^a | 1 (3,3) | 2 (6,7) | 0 | 0 | 1 (3,4) | 0 |
| SUE, die zu einer Dosisreduktion führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen | 1 (3,3) | 2 (6,7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit behandlungsbedingten SUEs, n (%) ^{a, b} | 28 (93,3) | 24 (80,0) | 12 (40,0) | 2 (6,9) | 1 (3,4) | 1 (6,7) |
| Behandlungsbedingte SUEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit einem UE des CTCAE-Grades ≥ 3, n (%) ^a | 3 (10,0) | 1 (3,3) | 0 | 0 | 1 (3,4) | 0 |
| Gestorbene Probanden, n (%) ^a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probanden mit einem EOI, n (%) ^a | | | | | | |
| Reaktionen an der Injektionsstelle | 27 (90,0) | 24 (80,0) | 11 (36,7) | 1 (3,4) | 1 (3,4) | 0 |
| Hypotonie | 12 (40,0) | 4 (13,3) | 2 (6,7) | 1 (3,4) | 1 (3,4) | 0 |
| Änderung der Herzfrequenz | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6,7) |
| Überempfindlichkeit (SMQ Narrow) | 13 (43,3) | 5 (16,7) | 1 (3,3) | 2 (6,9) | 1 (3,4) | 1 (6,7) |
| Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brüche | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Verrutschte Oberschenkelkapitalepiphyse | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n, Anzahl; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen; TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event]. | | | | | | |

Für jede jährliche Bewertung werden nur TEAEs berücksichtigt, die im Laufe des Jahres beginnen. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der gesamten Sicherheitspopulation (N für jedes Jahr) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.

^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.2

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Expositionsadjustierte Raten, nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| UEs, m (Rate pro Personenjahr) | | | | | |
| Jahr 1 | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| | 469 (78,17) | 1429 (238,17) | 1421 (142,10) | 2191 (273,88) | 5510 (183,67) |
| Jahr 2 | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| | 574 (95,67) | 939 (156,50) | 1171 (117,10) | 1828 (228,50) | 4512 (150,40) |
| Jahr 3 | 6 | 6 | 10 | 8 | 30 |
| | 306 (51,00) | 139 (23,17) | 74 (7,48) | 38 (4,75) | 557 (18,64) |
| Jahr 4 | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| | 40 (6,67) | 30 (5,00) | 40 (4,44) | 21 (2,63) | 131 (4,52) |
| Jahr 5 | 6 | 6 | 9 | 8 | 29 |
| | 19 (4,02) | 16 (2,67) | 43 (4,82) | 2 (1,41) | 80 (3,80) |
| Jahr 6 | 4 | 6 | 5 | 0 | 15 |
| | 13 (5,15) | 9 (4,82) | 4 (9,63) | 0 | 26 (5,41) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute.

Für jede jährliche Bewertung werden nur TEAEs berücksichtigt, die im Laufe des Jahres beginnen. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.3

Alle 30 (100 %) Probanden berichteten mindestens ein UE. Bei 29 (96,7 %) wurde das UE als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (Tabelle 4-160). Die Analyse nach Jahren zeigt einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE und UE, die als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet werden (Tabelle 4-161). Die Inzidenz von UE war in allen 4 Kohorten ähnlich.

Insgesamt 4 (13,3%) Probanden meldeten SUE während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, die alle als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (2 Probanden in Kohorte 1, 1 jeweils in Kohorte 3 und 4). Von den 4 SUE wurde 1 SUE (Syringomyelie; Grad 3) während BMN 111-205 in Kohorte 1 im Jahr 5 (Tag 1467)

gemeldet; die übrigen SUE wurden innerhalb der ersten 2 Jahre der Behandlung in BMN 111-202 gemeldet.

Die Mehrzahl der während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 berichteten SUE waren CTCAE Grad 1 oder 2, 5 (16,7%) Probanden berichteten über SARs des Grades 3 (schwerwiegend), die alle von den Prüfern als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (Tabelle 4-164). Es wurden keine Ereignisse vom Grad 4 oder höher berichtet. Von den 5 UE des Grades 3 wurde 1 UE (schwerwiegendes Ereignis einer Syringomyelie, siehe oben) während BMN 111-205 berichtet. Eines der UE des Grades 3 trat in Kohorte 4 auf, während die übrigen 4 in den Kohorten 1 bis 3 auftraten.

Es gab keine UE, die zu einer Dosisreduktion führten.

Eine Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund von UE wurde für insgesamt 14 (46,6%) Probanden während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (9 (30%), 7 (23,3%), 7 (23,3%), 5 (17,2%) und 3 (11,1%) Probanden jeweils in den Jahren 1, 2, 3, 4 und 5) berichtet. Nur ein Proband (3,3%) (Kohorte 3) brach die Studienbehandlung im Jahr 2 (Tag 1022) aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE vom Grad 2 (Transaminasen erhöht), das vom Prüfer als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde, ab.

Die gesamte Behandlungsexposition über BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien für die Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug 31,1, 31,9, 48,1 bzw. 33,4 Personenjahre, mit einer Gesamtbehandlungsexposition von 144,4 Personenjahren (Tabelle 4-162). Im Allgemeinen nahmen die expositionsbereinigten Ereignisraten innerhalb jeder Kohorte tendenziell mit jedem Jahr der Vosoritid-Behandlung ab. Die expositionsbereinigten Ereignisraten waren in der Kohorte 4 (30 µg/kg Dosisgruppe) in den ersten 2 Jahren am höchsten und waren danach rückläufig.

Gesamtrate UE, SUE nach Schweregrad

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Grad 3 Schweregrad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111- 202/BMN 111-205 | Kohorte (µg/kg) | Alter (Jahre)/ Geschlecht | Unerwünschtes Ereignis (Bevorzugter Begriff) | Beginn Tag | Dauer | Beziehung zum Studienmedikament | Getroffene Maßnahmen | SUE (Kriterien) | Ergebnis |
|--|--------------------|---------------------------------|---|---------------|---------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|
| Thema (Studie) | | | | | | | | | |
| 1 (BMN 111-202) | 2.5 | 6,85/F | Schlafapnoe- Syndrom | Tag 224 | 3 Tage | Kausalität nicht gegeben | Medikamentengabe unterbrochen | Ja (Krankenhaus- aufenthalt) | Wiederhergestellt/ gelöst |
| 2 (BMN 111-202) | 7.5 | 10,78/M | Synkope | Tag 246 | 1 Tag | Kausalität nicht gegeben | Dosis nicht geändert | Nein | Wiederhergestellt/ gelöst |
| 3 (BMN 111-202) | 15 | 11,12/M | Tonsillar- Hypertrophie | Tag 241 | 1 Tag | Kausalität nicht gegeben | Medikamentengabe unterbrochen | Nein | Wiederhergestellt/ gelöst |
| 4 (BMN 111-205) | 30 | 8,23/M | Thyroglossalzyste | Tag 651 | 2 Tage | Kausalität nicht gegeben | Medikamentengabe unterbrochen | Ja (Krankenhaus- aufenthalt) | Wiederhergestellt/ gelöst |
| 5 (BMN 111-202) | 2.5 | 8,02/F | Syringomyelie | Tag 1467 | Laufend | Kausalität nicht gegeben | Nicht anwendbar | Ja (Krankenhaus- aufenthalt) | Nicht wiederhergestellt /nicht behoben |
| <p>CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; F, weiblich; M, männlich; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die Nebenwirkungen wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Das Alter wird ab dem Datum von Tag 1 in BMN 111-202 berechnet. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.3.4.1.</p> | | | | | | | | | |

Alle Probanden berichteten mindestens ein Ereignis vom Grad 1, 25 (83,3%) Probanden berichteten ein Ereignis vom Grad 2, und 5 (16,7%) Probanden berichteten über ein Ereignis vom Grad 3. Es gab während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 kein Ereignis des Grades 4 oder höher. Von den insgesamt 10860 UE, die während den BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien gemeldet wurden, waren 97,9% der Ereignisse vom Grad 1, 1,4% vom Grad 2 und 0,05% (5 Ereignisse) waren Grad 3.

Die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Ereignisse vom Grad 2 in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 waren Otitis media (7 [23,3%] Probanden), Pyrexie (6 [20,0%] Probanden), Nasopharyngitis und Ohr-Infektion (5 [16,7%] Probanden) und Schlafapnoe-Syndrom (je 4 [13,3%] Probanden), obere Atemwegsinfektionen, virale Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Rückenschmerzen und Kopfschmerzen (je 3 [10,0%] Probanden). Die Mehrheit dieser Grad 2 Ereignisse entsprach häufigen pädiatrischen Erkrankungen oder Beschwerden, die häufig in dieser Achondroplasiepopulation auftreten. Von den 156 Ereignissen des Grades 2, die während der Studien berichtet wurden, wurden 5 Ereignisse bei 4 Probanden als behandlungsbedingt eingestuft; davon traten 3 Grad-2-Ereignisse bei 2 Probanden in der Studie BMN 111-205 auf. Diese Ereignisse waren Hypotonie (in Kohorte 1; 2 asymptomatische Episoden an den Tagen 1017 und 1115 in der BMN 111-205-Studie, die noch am selben Tag ohne Dosisänderung abklangen); und erhöhte Transaminasen (in Kohorte 3; an Tag 1022 in der BMN 111-205-Studie und der Proband setzte das Studienmedikament dauerhaft ab).

Von den 5 Probanden mit Ereignissen vom Grad 3 (Tabelle 4-164), berichteten 4 Probanden 4 Ereignisse während der ersten 24 Monate (Studie BMN 111-202). Keines der Grad-3-Ereignisse wurde vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft.

UE nach SOC und Preferred Term

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202/BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) | | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) | | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) | | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) | | Insgesamt (N=30) | |
|--|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| | Inzidenz n (%) ^a | Ereignisrate m (Rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignisrate m (Rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignisrate m (Rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignisrate m (Rate) ^b | Inzidenz n (%) ^a | Ereignisrate m (Rate) ^b |
| Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre) | - | 31.1 | - | 31.9 | - | 48.1 | - | 33.4 | - | 144.4 |
| Probanden mit einer TEUE | 6 (100,0) | 1433 (46,10) | 6 (100,0) | 2564 (80,46) | 10 (100,0) | 2771 (57,66) | 8 (100,0) | 4092 (122,45) | 30 (100,0) | 10860 (75,19) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle | 6 (100,0) | 1167 (37,54) | 6 (100,0) | 2355 (73,90) | 9 (90,0) | 2468 (51,35) | 8 (100,0) | 3909 (116,97) | 29 (96,7) | 9899 (68,54) |
| Infektionen und Infestation | 6 (100,0) | 49 (1,58) | 5 (83,3) | 65 (2,04) | 10 (100,0) | 79 (1,64) | 8 (100,0) | 58 (1,74) | 29 (96,7) | 251 (1,74) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums | 6 (100,0) | 33 (1,06) | 5 (83,3) | 32 (1,00) | 10 (100,0) | 41 (0,85) | 4 (50,0) | 18 (0,54) | 25 (83,3) | 124 (0,86) |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 5 (83,3) | 32 (1,03) | 6 (100,0) | 20 (0,63) | 6 (60,0) | 36 (0,75) | 5 (62,5) | 15 (0,45) | 22 (73,3) | 103 (0,71) |
| Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes | 5 (83,3) | 31 (1,00) | 5 (83,3) | 16 (0,50) | 6 (60,0) | 20 (0,42) | 5 (62,5) | 21 (0,63) | 21 (70,0) | 88 (0,61) |
| Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen | 6 (100,0) | 28 (0,90) | 5 (83,3) | 11 (0,35) | 4 (40,0) | 13 (0,27) | 5 (62,5) | 11 (0,33) | 20 (66,7) | 63 (0,44) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 5 (83,3) | 31 (1,00) | 5 (83,3) | 15 (0,47) | 4 (40,0) | 51 (1,06) | 5 (62,5) | 12 (0,36) | 19 (63,3) | 109 (0,75) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 3 (50,0) | 9 (0,29) | 4 (66,7) | 10 (0,31) | 7 (70,0) | 14 (0,29) | 4 (50,0) | 9 (0,27) | 18 (60,0) | 42 (0,29) |
| Vaskuläre Erkrankungen | 4 (66,7) | 12 (0,39) | 3 (50,0) | 10 (0,31) | 5 (50,0) | 7 (0,15) | 3 (37,5) | 6 (0,18) | 15 (50,0) | 35 (0,24) |
| Ohr- und Labyrinthkrankungen | 4 (66,7) | 7 (0,23) | 5 (83,3) | 20 (0,63) | 3 (30,0) | 4 (0,08) | 2 (25,0) | 11 (0,33) | 14 (46,7) | 42 (0,29) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
| Untersuchungen | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 0 | 0 | 6 (60,0) | 13 (0,27) | 3 (37,5) | 8 (0,24) | 11 (36,7) | 23 (0,16) |
| Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung | 3 (50,0) | 5 (0,16) | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 6 (60,0) | 7 (0,15) | 0 | 0 | 11 (36,7) | 14 (0,10) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 2 (33,3) | 4 (0,13) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 4 (40,0) | 4 (0,08) | 2 (25,0) | 6 (0,18) | 9 (30,0) | 15 (0,10) |
| Chirurgische und medizinische Verfahren | 4 (66,7) | 8 (0,26) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 2 (0,04) | 2 (25,0) | 3 (0,09) | 8 (26,7) | 14 (0,10) |
| Augenerkrankungen | 3 (50,0) | 4 (0,13) | 0 | 0 | 3 (30,0) | 4 (0,08) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 7 (23,3) | 9 (0,06) |
| Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 0 | 0 | 3 (30,0) | 4 (0,08) | 0 | 0 | 5 (16,7) | 6 (0,04) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | 0 | 0 | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 2 (25,0) | 2 (0,06) | 4 (13,3) | 4 (0,03) |
| Angeborene, familiäre und genetische Störungen | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 3 (10,0) | 3 (0,02) |
| Psychiatrische Erkrankung | 2 (33,3) | 5 (0,16) | 1 (16,7) | 3 (0,09) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (10,0) | 8 (0,06) |
| <p>UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl der Probanden mit dem Ereignis; SOC, Systemorganklasse; TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event].</p> <p>SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert.</p> <p>a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.</p> <p>b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Kohorte geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit derselben SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.3.1.2.3</p> | | | | | | | | | | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202/BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) | | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) | | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) | | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) | | Insgesamt (N=30) | |
|--|---------------------------------|---|---------------------------------|---|---------------------------------|---|--------------------------------|---|------------------------------|---|
| | Inzidenz (%) ^a | Ereignis Rate m (Rate) ^b | Inzidenz (%) ^a | Ereignis Rate m (Rate) ^b | Inzidenz (%) ^a | Ereignis Rate m (Rate) ^b | Inzidenz (%) ^a | Ereignis Rate m (Rate) ^b | Inzidenz (%) ^a | Ereignis Rate m (Rate) ^b |
| Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre) | - | 31.1 | - | 31.9 | - | 48.1 | - | 33.4 | - | 144.4 |
| Probanden mit einer TEUE | 6 (100,0) | 1433 (46,10) | 6 (100,0) | 2564 (80,46) | 10 (100,0) | 2771 (57,66) | 8 (100,0) | 4092 (122,45) | 30 (100,0) | 10860 (75,19) |
| Erythem an der Injektionsstelle | 4 (66,7) | 86 (2,77) | 6 (100,0) | 1186 (37,22) | 9 (90,0) | 465 (9,68) | 8 (100,0) | 1930 (57,75) | 27 (90,0) | 3667 (25,39) |
| Reaktion an der Injektionsstelle | 5 (83,3) | 1028 (33,07) | 5 (83,3) | 1154 (36,21) | 8 (80,0) | 1401 (29,15) | 8 (100,0) | 1867 (55,87) | 26 (86,7) | 5450 (37,73) |
| Pyrexie | 6 (100,0) | 11 (0,35) | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 6 (60,0) | 14 (0,29) | 4 (50,0) | 6 (0,18) | 18 (60,0) | 33 (0,23) |
| Husten | 5 (83,3) | 9 (0,29) | 2 (33,3) | 5 (0,16) | 6 (60,0) | 12 (0,25) | 3 (37,5) | 9 (0,27) | 16 (53,3) | 35 (0,24) |
| Nasopharyngitis | 1 (16,7) | 2 (0,06) | 4 (66,7) | 12 (0,38) | 8 (80,0) | 23 (0,48) | 2 (25,0) | 10 (0,30) | 15 (50,0) | 47 (0,33) |
| Infektion der oberen Atemwege | 3 (50,0) | 4 (0,13) | 4 (66,7) | 10 (0,31) | 5 (50,0) | 10 (0,21) | 3 (37,5) | 8 (0,24) | 15 (50,0) | 32 (0,22) |
| Schwellung der Injektionsstelle | 4 (66,7) | 15 (0,48) | 3 (50,0) | 3 (0,09) | 5 (50,0) | 431 (8,97) | 2 (25,0) | 28 (0,84) | 14 (46,7) | 477 (3,30) |
| Kopfschmerzen | 5 (83,3) | 21 (0,68) | 1 (16,7) | 9 (0,28) | 4 (40,0) | 46 (0,96) | 3 (37,5) | 8 (0,24) | 13 (43,3) | 84 (0,58) |
| Hypotonie | 4 (66,7) | 11 (0,35) | 3 (50,0) | 10 (0,31) | 4 (40,0) | 4 (0,08) | 2 (25,0) | 5 (0,15) | 13 (43,3) | 30 (0,21) |
| Ohrenentzündung | 2 (33,3) | 6 (0,19) | 5 (83,3) | 21 (0,66) | 3 (30,0) | 4 (0,08) | 2 (25,0) | 14 (0,42) | 12 (40,0) | 45 (0,31) |
| Erbrechen | 3 (50,0) | 8 (0,26) | 2 (33,3) | 6 (0,19) | 4 (40,0) | 10 (0,21) | 3 (37,5) | 5 (0,15) | 12 (40,0) | 29 (0,20) |
| Arthralgie | 4 (66,7) | 9 (0,29) | 1 (16,7) | 2 (0,06) | 3 (30,0) | 5 (0,10) | 3 (37,5) | 5 (0,15) | 11 (36,7) | 21 (0,15) |
| Ohrenscherzen | 3 (50,0) | 4 (0,13) | 5 (83,3) | 11 (0,35) | 1 (10,0) | 2 (0,04) | 2 (25,0) | 9 (0,27) | 11 (36,7) | 26 (0,18) |
| Nasenverstopfung | 4 (66,7) | 4 (0,13) | 3 (50,0) | 9 (0,28) | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 2 (25,0) | 3 (0,09) | 11 (36,7) | 18 (0,12) |
| Oropharyngeale Schmerzen | 4 (66,7) | 7 (0,23) | 2 (33,3) | 10 (0,31) | 4 (40,0) | 11 (0,23) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 11 (36,7) | 30 (0,21) |
| Mittelohrentzündung | 3 (50,0) | 7 (0,23) | 2 (33,3) | 4 (0,13) | 2 (20,0) | 5 (0,10) | 4 (50,0) | 7 (0,21) | 11 (36,7) | 23 (0,16) |
| Schmerzen in den Extremitäten | 3 (50,0) | 4 (0,13) | 3 (50,0) | 5 (0,16) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 4 (50,0) | 10 (0,30) | 11 (36,7) | 20 (0,14) |
| Virale Infektion | 4 (66,7) | 4 (0,13) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 4 (40,0) | 9 (0,19) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 10 (33,3) | 16 (0,11) |
| Vitamin-D-Mangel | 3 (50,0) | 4 (0,13) | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 5 (50,0) | 5 (0,10) | 0 | 0 | 10 (33,3) | 11 (0,08) |
| Herbst | 4 (66,7) | 5 (0,16) | 0 | 0 | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 3 (37,5) | 4 (0,12) | 9 (30,0) | 11 (0,08) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------|-----------|----------|----------|----------|------------|----------|-----------|----------|------------|
| Arthropodenbiss | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 3 (50,0) | 6 (0,19) | 2 (20,0) | 6 (0,12) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 8 (26,7) | 15 (0,10) |
| Rückenschmerzen | 3 (50,0) | 4 (0,13) | 3 (50,0) | 3 (0,09) | 2 (20,0) | 3 (0,06) | 0 | 0 | 8 (26,7) | 10 (0,07) |
| Diarrhöe | 2 (33,3) | 3 (0,10) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 3 (30,0) | 3 (0,06) | 2 (25,0) | 3 (0,09) | 8 (26,7) | 10 (0,07) |
| Schlafapnoe-Syndrom | 1 (16,7) | 2 (0,06) | 1 (16,7) | 2 (0,06) | 5 (50,0) | 5 (0,10) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 8 (26,7) | 10 (0,07) |
| Schmerzen im Oberbauch | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 3 (50,0) | 3 (0,09) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 7 (23,3) | 7 (0,05) |
| Urtikaria an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 2 (33,3) | 3 (0,09) | 2 (20,0) | 145 (3,02) | 3 (37,5) | 9 (0,27) | 7 (23,3) | 157 (1,09) |
| Nasenschleimhautentzündung | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 2 (33,3) | 3 (0,09) | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 7 (23,3) | 8 (0,06) |
| Gastroenteritis viral | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 0 | 0 | 2 (25,0) | 2 (0,06) | 6 (20,0) | 6 (0,04) |
| Ausschlag | 1 (16,7) | 2 (0,06) | 2 (33,3) | 4 (0,13) | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 6 (20,0) | 9 (0,06) |
| Virale Infektion der oberen Atemwege | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 3 (50,0) | 7 (0,22) | 1 (10,0) | 2 (0,04) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 6 (20,0) | 11 (0,08) |
| Schmerzen im Unterleib | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 2 (20,0) | 9 (0,19) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 5 (16,7) | 12 (0,08) |
| Bronchitis | 2 (33,3) | 3 (0,10) | 0 | 0 | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 5 (16,7) | 6 (0,04) |
| Quetschung | 3 (50,0) | 6 (0,19) | 1 (16,7) | 2 (0,06) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 0 | 0 | 5 (16,7) | 9 (0,06) |
| Schwindel | 2 (33,3) | 5 (0,16) | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 1 (10,0) | 2 (0,04) | 0 | 0 | 5 (16,7) | 9 (0,06) |
| Gastroenteritis | 1 (16,7) | 3 (0,10) | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 0 | 0 | 2 (25,0) | 2 (0,06) | 5 (16,7) | 7 (0,05) |
| Influenza | 0 | 0 | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 2 (0,04) | 3 (37,5) | 4 (0,12) | 5 (16,7) | 7 (0,05) |
| Schmerzen an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (20,0) | 3 (0,06) | 3 (37,5) | 60 (1,80) | 5 (16,7) | 63 (0,44) |
| Nackenschmerzen | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 3 (0,06) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 5 (16,7) | 7 (0,05) |
| Saisonale Allergie | 0 | 0 | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 2 (25,0) | 4 (0,12) | 5 (16,7) | 7 (0,05) |
| Zahnkaries | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 0 | 0 | 4 (13,3) | 4 (0,03) |
| Einsetzen eines Ohrschlauchs | 0 | 0 | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 2 (25,0) | 2 (0,06) | 4 (13,3) | 4 (0,03) |
| Gastrointestinale Virusinfektion | 2 (33,3) | 3 (0,10) | 0 | 0 | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 4 (13,3) | 5 (0,03) |
| Blutergüsse an der Injektionsstelle | 1 (16,7) | 11 (0,35) | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 0 | 0 | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 4 (13,3) | 15 (0,10) |
| Juckreiz an der Injektionsstelle | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 4 (13,3) | 5 (0,03) |
| Übelkeit | 1 (16,7) | 3 (0,10) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 3 (0,06) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 4 (13,3) | 9 (0,06) |
| Otorrhöe | 0 | 0 | 2 (33,3) | 2 (0,06) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 4 (13,3) | 4 (0,03) |
| Juckreiz | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 4 (13,3) | 4 (0,03) |
| Bindehautentzündung | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 0 | 0 | 3 (10,0) | 3 (0,02) |
| Medikamentenüberempfindlichkeit | 2 (33,3) | 3 (0,10) | 0 | 0 | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 0 | 0 | 3 (10,0) | 4 (0,03) |
| Trockene Haut | 0 | 0 | 1 (16,7) | 2 (0,06) | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 0 | 0 | 3 (10,0) | 4 (0,03) |
| Ermüdung | 1 (16,7) | 4 (0,13) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 0 | 0 | 3 (10,0) | 6 (0,04)2 |
| Blutung an der Injektionsstelle | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 3 (10,0) | 4 (0,03) |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Verringerter Bewegungsumfang der Gelenke | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 3 (10,0) | 4 (0,03) |
| Geschwür im Mund | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 1 (10,0) | 1 (0,02) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 3 (10,0) | 4 (0,03) |
| Myalgie | 1 (16,7) | 3 (0,10) | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 1 (12,5) | 1 (0,03) | 3 (10,0) | 5 (0,03) |
| Neutropenie | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 0 | 0 | 3 (10,0) | 3 (0,02) |
| Pharyngitis | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 1 (10,0) | 4 (0,08) | 1 (12,5) | 2 (0,06) | 3 (10,0) | 7 (0,05) |
| Pharyngitis Streptokokken | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 2 (20,0) | 2 (0,04) | 0 | 0 | 3 (10,0) | 3 (0,02) |
| Rhinitis | 1 (16,7) | 1 (0,03) | 0 | 0 | 2 (20,0) | 3 (0,06) | 0 | 0 | 3 (10,0) | 4 (0,03) |
| Thermische Verbrennung | 3 (50,0) | 3 (0,10) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (10,0) | 3 (0,02) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl der Probanden mit dem Ereignis; TEAE, unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis [Treatment emergent adverse event].

SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert.

a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt.

b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Kohorte geteilt wurde.

Mehrfaches Auftreten einer SUE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.3.1.2.2.1

UE von Interesse/besonderem Interesse

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse, Gesamtraten, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202/BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) | Insgesamt (N=30) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Probanden mit einem EOI, n (%) ^a | | | | | |
| Reaktionen an der Injektionsstelle | 5 (83,3) | 6 (100,0) | 9 (90,0) | 8 (100,0) | 28 (93,3) |
| Hypotonie | 4 (66,7) | 3 (50,0) | 4 (40,0) | 2 (25,0) | 13 (43,3) |
| Änderung der Herzfrequenz | 1 (16,7) | 0 | 0 | 0 | 1 (3,3) |
| Überempfindlichkeit (SMQ Narrow) | 4 (66,7) | 2 (33,3) | 6 (60,0) | 4 (50,0) | 16 (53,3) |
| Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Brüche | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Verrutschte Oberschenkelkapitalepiphyse | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Grundlage berechnet. Nenner. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.1 | | | | | |

Insgesamt traten in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 bei 28 von 30 (93,3%) Probanden mindestens ein UE auf, das mit den MedDRA-PTs im Zusammenhang mit einer Reaktion an der Injektionsstelle steht.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden jeweils von 27/30 (90,0%), 24/30 (80,0%), 11/28 (39,3%), 1/24 (4,2%) und 1/18 (5,6%) der Probanden in Jahr 1, 2, 3, 4 und 5 berichtet, was auf einen rückläufigen Trend hinweist. Dies könnte auf die Änderung der Strategie bei der Berichterstattung von Injektionen an der Einstichstelle zwischen den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 zurückzuführen sein.

Bei den berichteten Ereignissen handelte es sich nach Preferred Term um Erytheme an der Injektionsstelle (27 [90,0%] Probanden); Reaktion an der Injektionsstelle (26 [86,7%] Probanden), Schwellung an der Injektionsstelle (14 [46,7%] Probanden); Urtikaria an der Injektionsstelle (7 [23,3%] Probanden); Schmerzen an der Injektionsstelle (5 [16,7%] Probanden), Blutergüsse an der Injektionsstelle und Pruritus an der Injektionsstelle (jeweils 4 [13,3%] Probanden) (jeweils 4 [13,3%] Probanden); Blutungen an der Injektionsstelle (jeweils

3 [10,0%] Probanden), Verfärbungen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle (jeweils 1 [3,3 %] Probanden).

Insgesamt waren Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten UE, die alle als nicht schwerwiegend (Grad 1), vorübergehend, und lokal berichtet wurden, und ohne Behandlung verschwanden. Reaktionen an der Injektionsstelle verschlechterten sich im Verlauf der Studie weder im Muster noch im Schweregrad. Keine Probanden haben die Studie abgebrochen oder die Studienbehandlung dauerhaft als Folge von Reaktionen an der Injektionsstelle abgebrochen.

Ein (3,3 %) männlicher Proband im Alter von 7,4 Jahren berichtete Brustschmerzen am Tag 2025. Der Kardiologe beurteilte die Brustschmerzen als nicht-kardiale Brustwand Schmerzen. Es war keine Intervention erforderlich und der Patient setzte die Behandlung mit dem Studienmedikament ohne Unterbrechung fort. Das Ereignis wurde am Tag 2070 als abgeklungen betrachtet. Der Prüfarzt bewertete das Ereignis als nicht schwerwiegend (Grad 2) und als nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend. Der Proband setzt die Behandlung fort.

16 von 30 (53,3%) Probanden meldeten 192 Hypersensitivitäts-Reaktionen (1,33 AEs/Personenjahr). Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Urtikaria an der Injektionsstelle (7 [23,3%] Probanden mit 157 Ereignissen [1,09 AEs/Personenjahr]), Hautausschlag (6 [20,0%] Probanden mit 9 Ereignissen [0,06 SUEs/Personenjahr]), und Medikamentenüberempfindlichkeit (3 [10,0%] Probanden mit Ereignissen [0,03 SUEs/Personenjahr]).

Alle 3 Hypersensitivitäts-Reaktionen wurden als nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen bewertet. Die UE wurden bei 13/30 (43,3%), 5/30 (16,7 %), 1/30 (3,3 %), 2/29 (6,9 %) und 1/29 (3,4 %) Probanden in den Jahren 1, 2, 3, 4 und 5 berichtet, was auf einen rückläufigen Trend hinweist. Dieser Rückgang könnte auf die geänderte Meldepflicht von Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Urtikaria in der BMN 111-205 Studie zurückzuführen sein. Während der Studien wurden keine Hypersensitivitäts-Reaktionen vom Grad 3 oder höher berichtet.

Es traten keine Frakturen, Epiphysenlösung des Femurkopfs und Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen auf.

Aufgrund des Potenzials von Vosoritid, als peripherer Vasodilatator zu wirken, wurden Blutdruck und Pulsfrequenz während der ersten Studienbesuche häufig überwacht, und zwar 2 Stunden lang nach den ersten 3 Behandlungstagen und 1 Stunde lang bei den folgenden Besuchen. Die Prüfarzte erhielten eine spezielle Anleitung zur Meldung jedes dokumentierten Blutdruckabfalls, der mit Symptomen in der "dokumentierten symptomatischen Hypotonie CRF". Die Prüfer wendeten ihr eigenes klinisches Urteilsvermögen an, um alle asymptomatischen UE zu melden, die mit einem Blutdruckabfall verbunden sind, da CTCAE keine numerischen Werte vorgibt, bei denen ein Blutdruckabfall als UE zu werten wäre.

Während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 meldeten insgesamt 13 (43,3 %) Probanden 32 UE (0,22 SARs/Personenjahr) mit den PTs Hypotonie (13 [43,3 %] Probanden), Blutdruckabfall (1 [3,3 %] Proband) und orthostatische Hypotonie (1 [3,3 %] Proband). Hypotonie (PT) wurde bei 4 (66,7 %), 3 (50 %), 4 (40 %) und 2 (25 %) Probanden in den Kohorten 1, 2, 3 bzw. 4 berichtet, und die Ereignisrate variierte zwischen 0,08 (Kohorte 3) und 0,35 (Kohorte 1) AEs/Personenjahr (Tabelle 14.3.1.7.2). Senkungen des Blutdrucks wurden bei 12 (40,0 %), 4 (13,3 %), 2 (6,7 %), 1 (3,4 %) bzw. 1 (3,4 %) Probanden in Jahr 1, 2, 3, 4 und 5 berichtet, was auf einen rückläufigen Trend hinweist (Tabelle 4-166).

Von den dreizehn Probanden, bei denen ein UE auftrat, erlebte die Mehrheit (11 Probanden, 36,7%) ein Grad-1-Ereignis und 2 Probanden (jeweils ein Proband in Kohorte 1 und Kohorte 3) ein Grad-2-Ereignis. Mit Ausnahme von 2 Ereignissen bei 2 Probanden, die symptomatisch waren, waren alle anderen berichteten Ereignisse eines verminderten Blutdrucks asymptomatisch und wurden bei der routinemäßigen Blutdrucküberwachung festgestellt.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Inzidenz von UE zwischen den Kohorten festgestellt. Alle UE mit vermindertem Blutdruck waren nicht schwerwiegend, vorübergehend und lösten sich ohne medizinische Intervention auf, und keines der UE führte zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Studie.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse: Blutdruckabfall, nach Preferred Term, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

| Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 | Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b | Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b | Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b | Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b | Insgesamt (N=30) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b |
|---|---|--|---|--|--|
| Bevorzugter Begriff | | | | | |
| Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE | 4 (66,7) 11 (0,35) | 3 (50,0) 10 (0,31) | 4 (40,0) 5 (0,10) | 2 (25,0) 6 (0,18) | 13 (43,3) 32 (0,22) |
| Hypotension | 4 (66,7) 11 (0,35) | 3 (50,0) 10 (0,31) | 4 (40,0) 4 (0,08) | 2 (25,0) 5 (0,15) | 13 (43,3) 30 (0,21) |
| Blutdruck gesunken | 0 | 0 | 0 | 1 (12,5) 1 (0,03) | 1 (3,3) 1 (0,01) |
| Orthostatische Hypotension | 0 | 0 | 1 (10,0) 1 (0,02) | 0 | 1 (3,3) 1 (0,01) |

UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl.
 SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert.
 a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE desselben PT wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.

b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Kohorte geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten einer SUE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.3.2.2.1

Zusammenfassung Studie BMN 111-205

Die langfristige Verabreichung von Vosoritid in täglichen Dosen von 15 oder 30 µg/kg über bis zu 6 Jahre (69 Monate) wurde im Allgemeinen gut vertragen, ohne dass sich das Sicherheitsprofil über die Zeit veränderte. Das Sicherheitsprofil von 30 µg/kg täglicher Dosis war ähnlich wie bei 15 µg/kg.

Alle 30 (100%) Probanden berichteten über mindestens 1 UE während der BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien. Die Analyse nach Jahren zeigt einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE über 5 Jahre täglicher Behandlung mit Vosoritid.

In BMN 111-202 und BMN 111-205 wurden vier SUE berichtet, von denen 3 innerhalb der ersten 2 Jahre der Behandlung (BMN 111-202 und BMN 111-205) auftraten und 1 SUE im Jahr 5 (BMN 111-205) berichtet wurde (Syringomyelie). Alle SUE wurden als nicht in Zusammenhang mit der Vosoritid-Behandlung stehend bewertet. Es gab es keine Todesfälle. Ein Proband trat von der Studie BMN 111-205 aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE (Transaminasen erhöht) zurück. Es gab keine UE, die zu einer Dosisreduktion führten.

Alle 30 (100 %) Probanden berichteten mindestens ein UE vom Grad 1, 25 (83,3 %) Probanden vom Grad 2 und 5 (16,7 %) Probanden vom Grad 3.

Die Mehrzahl der gemeldeten Ereignisse der Grade 2 oder 3 entsprach Beschwerden, die in der pädiatrischen Achondroplasiepopulation häufig auftreten. Die am häufigsten gemeldeten UE in allen Kohorten waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle), gefolgt von Pyrexie, Husten, Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege. Diese UE entsprachen entweder Ereignissen an der Injektionsstelle, die nach lokaler Verabreichung der Behandlung beobachtet werden oder häufige Infektionen der Atemwege, die routinemäßig bei pädiatrischen Patienten beobachtet werden. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Inzidenz oder den Ereignisraten für bestimmte UE zwischen den Kohorten beobachtet.

Die im Zusammenhang mit der Studienmedikament stehenden UE wurden am häufigsten in der SOC der allgemeinen Erkrankungen und Verabreichungsstelle berichtet und waren meist Reaktionen an der Injektionsstelle (28 von 30 [93,3%] Probanden) nach lokaler Verabreichung des Studienmedikaments. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 27 (90,0%) berichtet, 24 (80,0 %), 11 (36,7 %), 1 (3,4 %), 1 (3,7 %) der Probanden im Jahr 1, 2, 3, 4 bzw. 5, was auf einen rückläufigen Trend hindeutet. Dies könnte auf die Änderung der Strategie bei der Meldung der Reaktionen an der Injektionsstelle zwischen den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 zurückzuführen sein. Alle während der BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien berichteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren von leichtem Schweregrad 1. Während der Studie BMN 111-205 wurden keine Ereignisse von Grad 2 oder höher berichtet. Es wurde

keine Änderung des Schweregrads oder Musters der Reaktionen an der Injektionsstelle im Laufe der Zeit beobachtet.

Bei insgesamt 13 Probanden traten 32 Ereignisse der Blutdrucksenkung auf, von denen 2 Ereignisse bei 2 Probanden symptomatisch waren. Alle anderen berichteten Ereignisse von Blutdruckabfall waren asymptomatisch und wurden bei der routinemäßigen Blutdruckkontrolle festgestellt. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Häufigkeit der Ereignisse zwischen den Kohorten beobachtet. Alle Blutdruckabfall-Ereignisse waren nicht schwerwiegend, vorübergehend und klangen ohne medizinische Intervention ab. Keines dieser Ereignisse führte zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Studie.

Eine Senkung des systolischen Blutdrucks <70 mmHg (plus $2 \times$ Alter) nach der Dosis wurde bei 20 (66,7 %) Probanden berichtet, während bei 14 (46,7 %) der Probanden eine Senkung des diastolischen Blutdrucks <40 mmHg nach der Dosis festgestellt wurde. Es gab keine nennenswerten Unterschiede in der mittleren Gesamtveränderung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks oder der Herzfrequenz zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie und keine Muster in Bezug auf den Zeitpunkt in der Studie, die oben genannten Schwellenwerte zu erreichen.

Das häufigste Ereignis aus dem Hypersensitivitäts-SMQ (enger Begriff) bezog sich auf Probanden, die leichte, vorübergehende, selbstlimitierende Quaddeln an der Injektionsstelle entwickelten, abgebildet durch den Preferred Term der Urtikaria an der Injektionsstelle (7 Probanden, 157 Ereignisse). Keine Grad 3 Überempfindlichkeits-UE oder Ereignisse die den NIAID/FAAN-Kriterien für Anaphylaxie entsprechen, wurden in der Studie berichtet. Keine Ereignisse von Epiphysenlösung des Femurkopfs, Frakturen oder avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen wurden in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 berichtet. Es gab keine Hinweise auf disproportionalen Skelettwachstum, beschleunigtes Knochenalter oder abnormale Knochenmorphologie. Es gab keine Trends in Bezug auf UE in der SOC Neurologische oder psychiatrische Störungen. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf Off-Target-ZNS-Effekte.

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

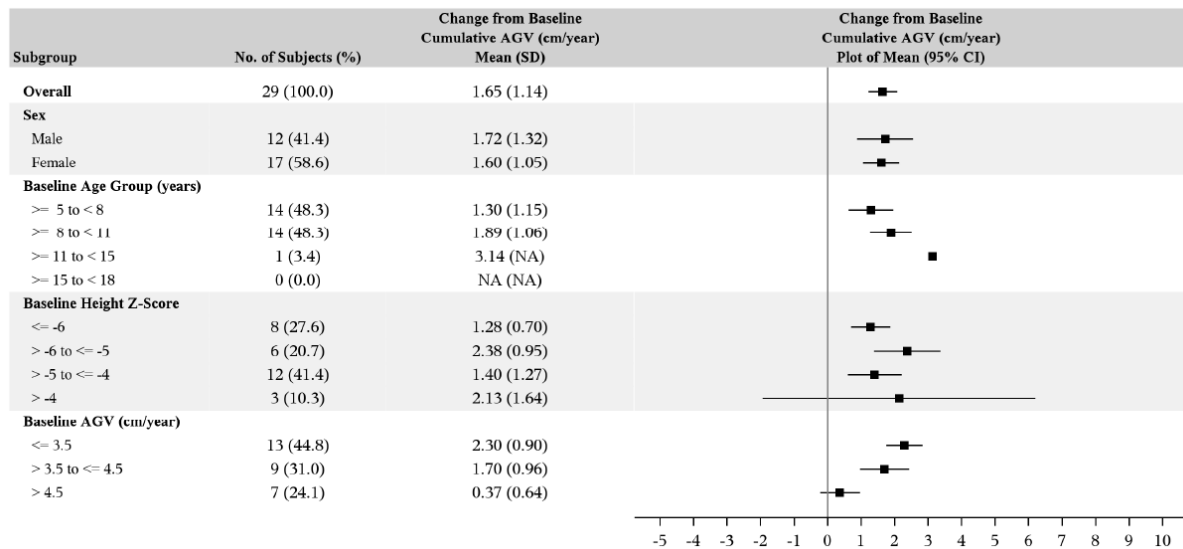
Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.34.3.2.3.1.9.

Tabelle 4-168 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-205

| Subgruppe | Effektivität | | |
|---|-----------------|---------------------------------|---|
| | Endpunkt AGV | Endpunkt z-Score Körpergröße | Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment |
| Geschlecht (Männlich, Weiblich) | x | x | x |
| Alter bei Studienbeginn (2 bis 5*, ≥ 5 bis <8, ≥ 8 bis <11, ≥ 11 bis <15, ≥ 15 bis <18 Jahre) | x | x | x |
| z-Score für die Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4) | x | x | x |
| Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn (≤ 3.5 , > 3.5 bis ≤ 4.5 , > 4.5 cm/Jahr) | x | x | x |
| AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity] | | | |

Die Konsistenz des Behandlungseffekts für Vosoritid auf das AGV wurde für Untergruppen nach Geschlecht, Altersgruppe, Basislinien-AGV und Basislinien-Körpergrößen-z-Score untersucht. Der Fokus liegt auf den Ergebnissen bis Monat 48, danach nimmt die Anzahl der Probanden innerhalb jeder Untergruppe ab; zum Zeitpunkt des Cut-offs der Daten hatten 29/30 Probanden, die die Behandlung fortsetzten, Daten für den Besuch in Monat 48.

Abbildung 4-36 Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; CI, Konfidenzintervall; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Figure 10.4.1.1.1.1 and Figure 14.2.6.2.

Die Resultate der Subgruppenanalyse der Veränderungen der AGV gegenüber Baseline sind im Forest Plot zusammengefasst (Abbildung 4-36).

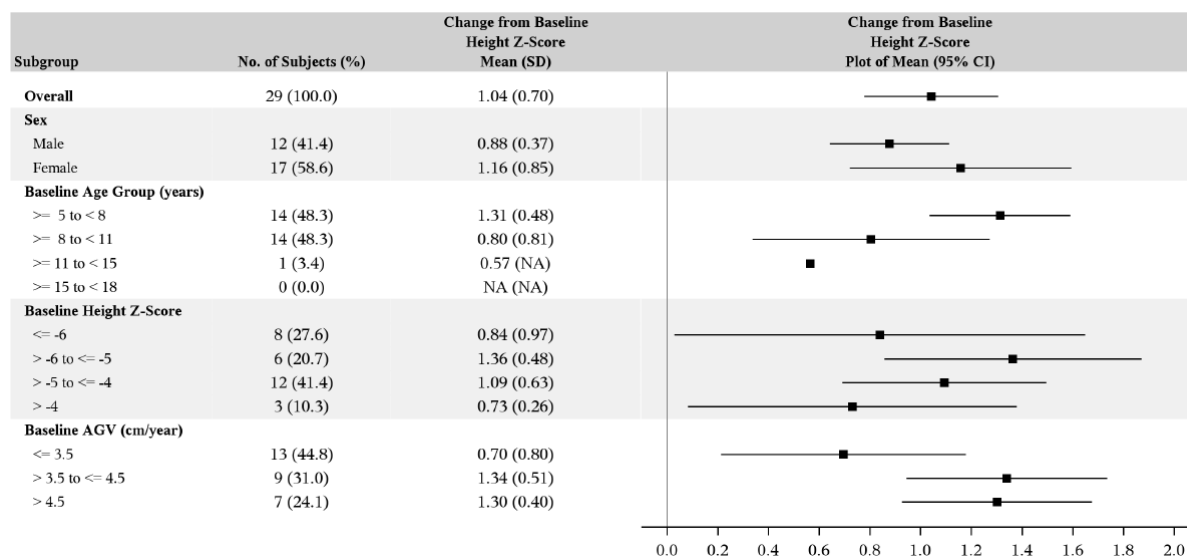
Die Subgruppenanalyse nach Altersgruppen zeigt, dass die Verbesserungen des AGV in allen Altersgruppen beobachtet wurden und über die Zeit erhalten blieben.

Die mittlere (SD) Verbesserung des AGV gegenüber Baseline in Monat 48 war ähnlich zwischen ≥ 5 bis < 8 Jahren (1,30 [1,15] cm/Jahr) und ≥ 8 bis < 11 Jahren (1,89 [1,06] cm/Jahr) (Tabelle 14.2.1.8). Es gab nur einen Probanden (0151-1020; männlich) in der Altersgruppe ≥ 11 bis < 15 Jahre, der ein AGV von 3,67 cm/Jahr bei Studienbeginn hatte und eine Veränderung von 3,14 cm/Jahr gegenüber Baseline in Monat 48 zeigte.

Baseline AGV wurden kategorisiert als $\leq 3,5$ cm/Jahr (N = 13/30), $> 3,5$ bis $\leq 4,5$ cm/Jahr (N = 9/30) und $> 4,5$ cm/Jahr (N = 8/30). Verbesserungen in der AGV wurden in allen 3 Untergruppenkategorien beobachtet; allerdings hatten die Probanden mit der niedrigsten AGV bei Studienbeginn im Allgemeinen die größte Verbesserung in der AGV von Studienbeginn an.

Die z-Scores der Ausgangsgröße wurden in die Kategorien ≤ -6 (N = 8/30), > -6 bis ≤ -5 (N = 6/30), > -5 bis ≤ -4 (N = 12/30) und > -4 (N = 4/30) eingeteilt. Verbesserungen in der AGV wurden in allen vier Subgruppenkategorien beobachtet, unabhängig von den z-Scores der Ausgangsgröße.

Abbildung 4-37: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des z-Scores der Körpergröße gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111- 202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen



CI, Konfidenzintervall; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Figure 10.4.1.2.1.1 and Figure 14.2.6.3.

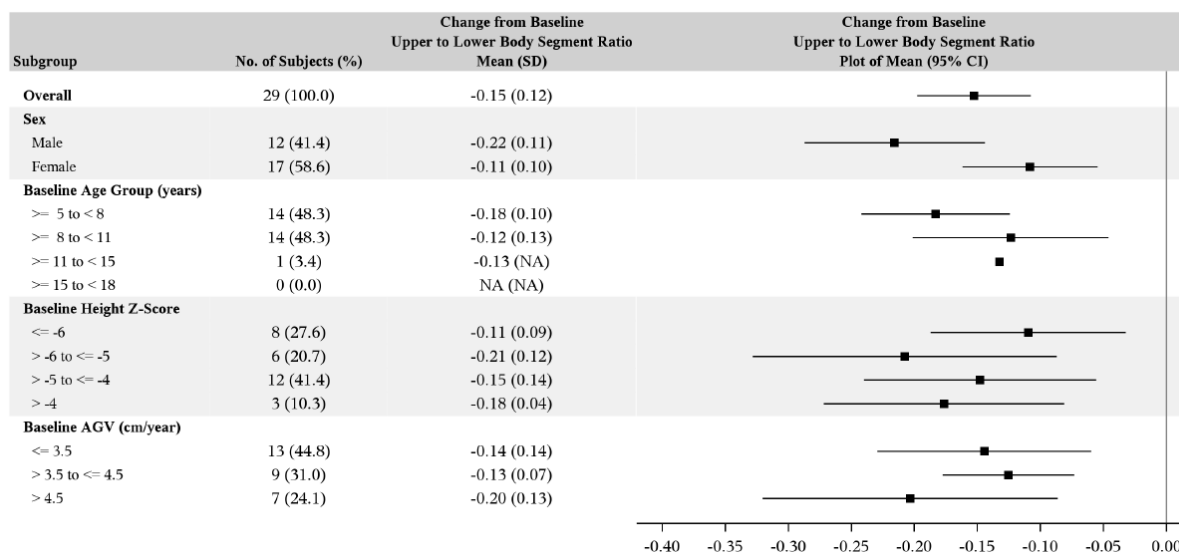
Die Resultate der Subgruppenanalyse der Veränderungen des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline sind im Forest Plot zusammengefasst (Abbildung 4-37).

Die mittlere (SD) Verbesserung des z-Scores der Körpergröße von Baseline in Monat 48 betrug +1,31 (0,48) in der Gruppe ≥ 5 bis < 8 Jahre und +0,80 (0,81) in der Gruppe ≥ 8 bis < 11 Jahre. Der eine Proband in der Altersgruppe ≥ 11 bis < 15 Jahre hatte einen mittleren (SD) Größen-z-Score von -2,61 SD bei Studienbeginn und zeigte eine mittlere Veränderung von +0,57 von Studienbeginn bis Monat 48.

Subgruppenanalysen nach Baseline AGV zeigen, dass in allen 3 Subgruppenkategorien Verbesserungen der z-Scores für die Körpergröße beobachtet wurden, unabhängig vom Baseline AGV

Subgruppenanalysen nach Ausgangs-Körpergrößen-z-Score zeigen, dass Verbesserungen in den Körpergrößen-z-Scores in allen vier Subgruppenkategorien beobachtet wurden, unabhängig von den Ausgangs-Körpergrößen-z-Scores.

Abbildung 4-38: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen



CI, Konfidenzintervall; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Figure 10.4.1.3.1.1 and Figure 14.2.6.4.

Die Resultate der Subgruppenanalyse Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment gegenüber Baseline sind im Forest Plot zusammengefasst (Abbildung 4-38).

Im Allgemeinen stimmen die Ergebnisse der Untergruppenanalysen mit der Primäranalyse überein; kleine konsistente numerische Verbesserungen werden in allen Untergruppenkategorien beobachtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studie | BMN 111-202 | BMN 111-205 | BMN 111-302 | BMN 111-208 |
|-----------------------------|---|------------------|---------------------------------|------------------|
| Publikationen / Konferenzen | Irving 2015 [27], Irving 2018 [28], Savarirayan 2019 [29], Hoover-Fong 2021 [34] | Nicht zutreffend | BioMarin Investors 2021 [37] | Nicht zutreffend |

| | | | | |
|------------------------------|---|--|--|---|
| Studienberichte und Analysen | CSR BMN 111-202 Final [80] SAP BMN 111-202 [87] | CSR BMN 111-205 Interim [81] CSR BMN 111-205 errata [82] SAP BMN 111-205 [88] CSR BMN 111-205 Protocol Amendment 5 [83] | CSR BMN 111-302 Interim [77] CSR BMN 111-302 Soft Lock [78] CSR BMN 111-302 Interim 2 [79] Data Monitoring Committee Charter BMN 111-301 and BMN 111-302 [59] | CSR BMN 111-206_208 Interim [53] SAP BMN 111-206_208 [63] |
| Studienregistereinträge | NCT 02055157 [68] WHO: NCT 02055157 [69] EudraCT: 2013-004137-32 [70] | NCT 02724228 [71] EudraCT: 2015-004004-30 [72] | NCT 03424018 [64] WHO: NCT 03424018 [65] EudraCT: 2017-002404-28 [66] AMICE: 2017-002404-28 [67] | NCT 03989947 [73] WHO: NCT 03989947 [74] EudraCT: 2018-004364-6 [75] WHO: 2018-004364-6 [76] |

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Vosoritid handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11, Halbsatz 1, SGB V bereits durch die Zulassung, auf Basis der Zulassungsstudien, und unabhängig von der vorliegenden Evidenzstufe, als belegt. Eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist deshalb nicht erforderlich. Dennoch wird im Folgenden die Aussagekraft, der in diesem Dossier präsentierten, zulassungsbegründenden Studien auf Basis ihrer Qualität zusammengefasst.

Die pivotale Studie BMN 111-301 (NCT03197766) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie von hoher Qualität bezüglich Planung, Durchführung und Auswertung und ist damit gemäß der Evidenzklassifizierung der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe 1b, i.e. die höchste mit einer einzelnen Studie

zu erreichenden Stufe, zuzuordnen. Trotz der Seltenheit der Erkrankung wurde eine große Zahl von Studienteilnehmern rekrutiert (n=121). Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund adäquater Randomisierungsprozedur, Verblindung aller Beteiligten, ergebnisunabhängiger Berichterstattung und Fehlen anderer potenziell verzerrender Faktoren als niedrig eingestuft.

Es handelt sich um die erste prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie in der Indikation ACH. Durch die in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 gezeigte Übereinstimmung der Resultate zum z-Score mit deutschen/europäischen Referenzpopulationen sind die Ergebnisse für die Versorgung der betroffenen Kinder in Deutschland relevant und die Quantifizierung des Zusatznutzens auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Bei Studie BMN 111-206 handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie von hoher Qualität. Die Studie ist noch laufend und es liegen zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund bestehender Verblindung noch keine Ergebnisse für die randomisierten Probanden, jedoch für die Sentinel-Probanden vor. Als weitere Untersuchungen dargestellt sind Studie BMN 111-302, eine offene Erweiterungsstudie der pivotalen Studie BMN 111-301, sowie die Studie BMN 111-202, eine offene, sequenzielle, multizentrische Phase-2-Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie und deren Erweiterungsstudie BMN 111-205. Diese drei Studien haben zwar ein offenes Studiendesign, die lange Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 5 Jahren ermöglicht jedoch Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Vosoritid bei Kindern mit ACH.

Die Ergebnisse aller Studien basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Endpunktkategorie Mortalität ist in der ACH nicht relevant, wird jedoch durch unerwünschte Ereignisse mitefassen. Die herangezogenen Endpunkte bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit, Körpergröße (z-Score, für das Alter und Geschlecht adjustiert), und anderer anthropometrischer Parameter wurden bei Kindern mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen wie der ACH vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant befürwortet. Die Instrumente, die zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL™, QoLISSY®, ITQOL) und funktionellen Selbständigkeit (WeeFIM®) verwendet werden sind allgemein und vom G-BA in früheren Beschlüssen anerkannte Messinstrumente und wurden im vorliegenden Indikationsgebiet ACH validiert. Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist deshalb als hoch einzuschätzen.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Vosoritid in der Therapie der ACH auf Basis einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität sowie Relevanz für Kinder in Deutschland, ergänzt durch Studien mit Langzeitdaten, als hoch einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden

Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die abschließende Ableitung des Zusatznutzens von Vosoritid sollten die folgenden wesentlichen Aspekte berücksichtigt werden.

Hintergrund

ACH ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die durch disproportionales Skelettwachstum und dadurch bedingte Langzeitfolgen wie Schmerzen und andere Komplikationen gekennzeichnet ist, und für die es bis heute keine spezifische Behandlung gibt, die den Krankheitsmechanismus adressiert. Aufgrund der physiologischen Gegebenheiten ist das Zeitfenster für die Beeinflussung des Skelettwachstums auf die Kindheit und Jugend begrenzt. Praktisch alle klinischen Merkmale der ACH sind auf die Anomalien des enchondralen Wachstums zurückzuführen, entweder direkt oder aufgrund eines disproportionalen Wachstums der enchondralen Knochen im Vergleich zu benachbarten Strukturen aus anderen Geweben [55]. Vosoritid stellt die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit ACH dar. Vosoritid zielt direkt auf die Pathophysiologie von ACH, indem es den Signalweg des mutierten Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3) herunterreguliert und folglich die enchondrale Knochenbildung fördert, so dass bei ausreichender Behandlungsdauer das Potenzial besteht, Komorbiditäten und Komplikationen erheblich zu beeinflussen und auch den Körperbau von Menschen mit ACH zu korrigieren und zu verbessern.

Herleitung eines erheblichen Zusatznutzens in der Altersgruppe von 5-14 Jahren

In der Gesamtschau der Daten ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Vosoritid in der Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid in der Behandlung von Kindern mit ACH wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sieben klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht. In der 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie BMN 111-301 mit teilnehmenden Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren konnte durch die Behandlung mit Vosoritid 74% des Defizits der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei ACH ausgeglichen werden, was überzeugende, statistisch signifikante Ergebnisse für den primären Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) belegen. Darüber hinaus wurde eine signifikante Zunahme der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten Kindern sowie der altersspezifisch normierten Körpergröße („z-Score“) erzielt. Die direkte Patientenrelevanz des z-Score Körpergröße Endpunktes bei einer angeborenen Wachstumsstörung wurde in mindestens einem Präzedenzfall zitiert und im Beratungsgespräch zu Vosoritid am 16.03.2021 bestätigt (Beratungsanforderung 2020-B-406) [15, 89]. Im Beratungsgespräch wurde außerdem bestätigt, dass es derzeit in Deutschland keine spezifische, zielgerichtete Therapie für die ACH gibt, und somit der Placebo-Vergleich in der Zulassungsstudie gerechtfertigt und für den deutschen Versorgungskontext relevant ist.

Aus der deutlichen Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit und Körpergröße nach einem Jahr leitet sich daher mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen ab, der durch Evidenz aus einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit hoher Ergebnissicherheit untermauert wird. Durch das umfassende Studienprogramm für Vosoritid konnte in der Gesamtschau der Ergebnisse auch die Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes gezeigt werden, so dass sich durch die Behandlung mit Vosoritid insgesamt ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren (Patientenalter in der Phase-3-Zulassungsstudie) ergibt.

Rechtfertigung der Verwendung von Daten aus nicht-kontrollierten Studien zur Herleitung des erheblichen Zusatznutzens

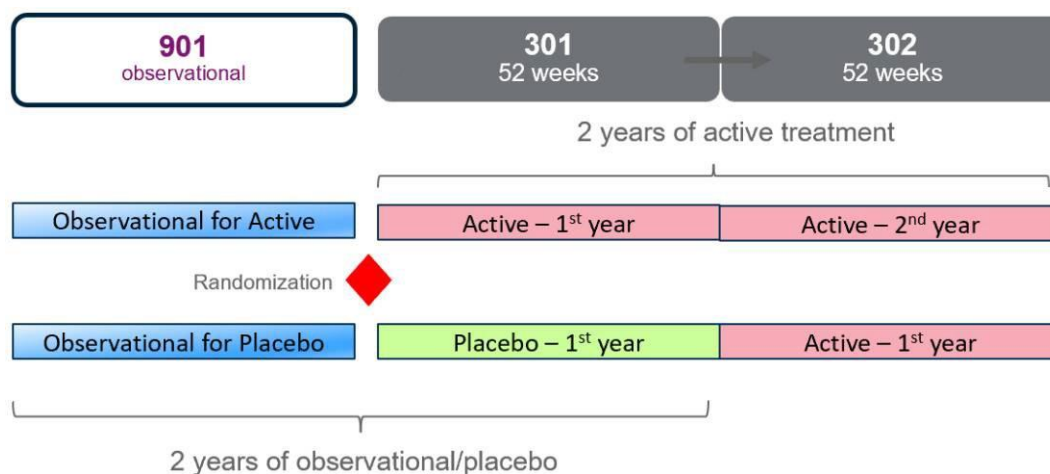
Die Daten der Phase-3-Zulassungsstudie werden zudem durch die Langzeitanalysen gestützt. Die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid konnte durch 5-Jahres-Nachbeobachtungsdaten der Phase-2-Studien (inklusive deren Erweiterungsstudien) im Vergleich zu mehreren unabhängigen Quellen von Daten zum natürlichen Verlauf gezeigt werden. Dieser Vergleich von natürlichen Verlaufsdaten mit Daten des hohen Evidenzlevels einer randomisierten, placebokontrollierten Studie ist darin begründet, dass während der Machbarkeitsbewertung der pivotalen Zulassungsstudie seitens der Prüfarzte, Gesundheitsbehörden und der Familien erhebliche Bedenken in Bezug auf eine Verlängerung der einjährigen Placeboperiode geäußert wurden. Placebokontrollierte Studien mit einer Dauer von mehreren Jahren wurden als nicht praktikable Option erachtet, um nachhaltige Effekte auf das Wachstum nachzuweisen, auch da das Zeitfenster für eine Behandlung begrenzt ist und die Kinder daher nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung haben, von der Behandlung zu profitieren,

welche durch eine längere Verweildauer im Placebo-Arm der Studie verkürzt würde. Die Verwendung von Daten aus Studien niedrigerer Evidenzstufen ist daher in diesem Kontext gerechtfertigt. Weiterhin sind auch indirekte Vergleiche zu externen Populationen möglich, da ACH gemäß Literatur eine Erkrankung mit geringer individueller Variabilität ist und standardisierte Wachstumskurven aus Europa vorliegen.

4.4.2.1 Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid

Das Studiendesign der Zulassungsstudie BMN 111-301 und ihrer Erweiterung BMN 111-302 umfasste auch eine einleitende prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901) und ermöglicht eine erweiterte Bewertung und Baseline Erhebung sowohl behandelter als auch unbehandelter Kinder in der randomisierten placebokontrollierten Studie, prospektiv und unter Anwendung von Studienprotokollen. Dies ermöglichte den Vergleich der Vosoritid-Behandlung mit einer Längsschnittbeobachtung über 2 Jahre bei unbehandelten Kindern unter Verwendung eines zusätzlichen Jahres an Follow-up-Daten aus der Erweiterungsstudie BMN 111-302, ergänzt durch prospektiv erhobene Beobachtungsdaten bei unbehandelten Kindern (BMN 111-901), die anschließend auf Placebo randomisiert wurden. Die Methodik und Resultate dieser Untersuchungen, die Evidenz zur Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes lieferten, werden im Folgenden dargestellt.

Abbildung 4-39: Zwei-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302



Hinweis: Die rote Raute stellt den Zeitpunkt der BMN 111-301 dar, an dem die Probanden auf die aktive Behandlung oder Placebo randomisiert wurden.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 3.1.1.

4.4.2.2 Übersicht zur Methodik

Kombination der Beobachtungsstudie (BMN 111-901) mit placebokontrollierten Analysen (BMN 111-301) und Langzeitbeobachtungen (BMN 111-302)

Zur Veranschaulichung des Behandlungseffekts von Vosoritid auf das Wachstum wurden für den Endpunkt AGV die deskriptiven Analysen von jeweils 6-Monats-Intervallen entsprechend dem randomisiertem Behandlungsarm in Diagrammen erfasst. Bei der Bewertung der zeitlichen Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit muss berücksichtigt werden, dass die Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit oder ohne ACH nach der Geburt am höchsten ist und es ab der Geburt einen Rückgang der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit gibt. Dieser Rückgang ist bei Kindern mit ACH relativ langsam, da sie insgesamt eine langsame Wachstumsgeschwindigkeit und zudem keinen pubertären Wachstumsschub haben.

Für den Vosoritid-Arm der Studie BMN 111-301 werden 4 Schätzungen für AGV ab Baseline bis einschließlich Woche 52 in BMN 111-302 angeben, d. h. für die Monate [0,6], [6,12], [12,18] und [18,24]. Für den Placebo-Arm werden unter Einbezug der 12-Monatsdaten der prospektiven Beobachtungsphase (BMN 111-901) bis Woche 52 in BMN 111-301 ebenfalls 4 Schätzwerte ermittelt, d. h. für die Monate [-12,-6], [-6,0], [0,6] und [6,12] (Abbildung 4-39).

Da die Studienvsiten in BMN 111-901 und BMN 111-301 nicht nacheinander geplant waren, so dass die Größenmessungen nicht genau bei -6 Monaten (-183 Tage vor der ersten Dosis in BMN 111-301) und -12 Monaten (-365 Tage vor der ersten Dosis in BMN 111-301) liegen, wurde eine lineare Interpolation angewendet, um eine exakte Berechnung des 6-Monats-Intervalls zu ermöglichen. Sofern nicht anders angegeben, wurden Zeitfenster von ± 42 Tagen für die Studienvsiten in Studie BMN 111-301 und BMN 111-302 für alle in diesem Bericht vorgestellten Analysen verwendet.

Die deskriptiv zusammenfassenden Diagramme von 6-Monats-Intervallen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) werden gemäß den oben genannten Spezifikationen auf zwei Arten dargestellt:

- Nur beobachtete Daten
- Imputierte Größendaten, wobei alle fehlenden Größenmessungen zur Ableitung der vier AGV-Schätzungen für die n=121 Probanden, die in Studie BMN 111-301 randomisiert wurden, imputiert werden.

Die folgenden Imputationsregeln wurden angewendet:

- Die Körpergröße wurde bei Probanden, die die Behandlung vor Woche 52 in Studie BMN 111-301 abbrechen, durch Anwendung ihrer Baseline-AGV auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert.
- Da es in Studie BMN 111-302 aufgrund der Auswirkungen der COVID-19-Pandemie einige fehlende Bewertungen gab, wurde unter der Annahme von Missing at Random (MAR) eine lineare Interpolation zwischen den beiden nächstgelegenen Größenmessungen vor und nach der fehlenden Bewertung vorgenommen.

Unterstützende vergleichende Analysen

Ein Überblick über die fehlenden Daten während der 2-jährigen Beobachtungszeit wird zusammenfassend tabellarisch dargestellt (Tabelle 4-169).

Zusätzlich zu den deskriptiv zusammenfassenden Diagrammen der AGV-Daten in 6-Monats-Intervallen wurden unterstützende vergleichende Analysen zum Vergleich der Daten von behandelten und unbehandelten Probanden über einen 2-Jahres-Zeitraum für die Veränderung der AGV, der Stehhöhe, des z-Scores Körpergröße, und des Verhältnisses Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline durchgeführt. Für den Vergleich der Änderung der AGV gegenüber Baseline waren zusätzliche 6 Monate Verlaufsbeobachtung vor Baseline in der BMN 111-901-Beobachtungsperiode erforderlich, um den Ausgangswert abzuleiten. Es konnten daher in diese Analyse nur solche Patienten eingeschlossen werden, für die über das vorgeschriebene Minimum von 6 Monaten hinaus Daten in der Beobachtungsphase zur Verfügung standen. Daher gab es für diese Analyse im Vergleich zu den anderen Endpunkten weniger Probanden im Placebo-Arm. Alle Probanden im behandelten Arm hatten mindestens 6 Monate Beobachtungszeit in der Studie BMN 111-901 gemäß Protokoll und daher haben alle von ihnen einen Baseline-Wert für die AGV.

Die angewandte Methodik entsprach derjenigen, die für die vergleichenden 18-Monats-Placebo-/Beobachtungsanalysen beschrieben wurde (Statistischer Analyse Plan: Integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit) [90], und es wurden nur Probanden in die Analysen einbezogen, die zum Zeitpunkt der erneuten Baseline-Beurteilung mindestens 5 Jahre alt waren.

Separate Kovarianzanalyse-Modelle (ANCOVA) wurden zur Bestimmung des Unterschieds zwischen den behandelten und den unbehandelten Probanden im Jahr 1 und im Jahr 2 verwendet, für die die Veränderung gegenüber Baseline bei beiden Analysen auf BMN 111-301 bezogen war. Nur die Modelle für AGV schlossen die AGV-Baseline-Kovariate ein. Für die anderen Endpunkte, da die Probanden im Kontrollarm zwei Jahre Verlaufsbeobachtung benötigten, hätten nicht für alle Probanden Daten zur Ableitung dieser Kovariate zur Verfügung gestanden.

Die Ergebnisse der Analysen beinhalten die mittlere Veränderung der kleinsten Quadrate (least squares) (LS) gegenüber Baseline für jede Behandlungsgruppe, die mittlere LS-Behandlungsdifferenz (berechnet als Vosoritid - Placebo), das 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Behandlungsdifferenz und zweiseitige p-Werte, die als deskriptiv angesehen wurden. Für den Fall, dass der Behandlungseffekt im zweiten Jahr aufrechterhalten wird, würde erwartet, dass die LS-Mittelwertdifferenz für Körpergröße, z-Score Körpergröße und das Verhältnis von Ober- zu Unterkörper doppelt so groß ist wie die im Jahr 1 beobachtete, während für AGV erwartet würde, dass die LS-Mittelwertdifferenz im Jahr 1 und im Jahr 2 gleich ist. Alle p-Werte, die für diese Analysen angegeben werden, sind deskriptiver Natur.

Zusammenfassende Tabellen der Baseline-Charakteristika für die Probanden beider Behandlungsarme werden für den 2,5-Jahres-Kontrollarm für AGV und den 2-Jahres-Kontrollarm für die anderen Endpunkte bereitgestellt, wobei Baseline für den Placebo-Arm die Re-Baseline von BMN 111-901 und Baseline für den aktiven Arm der Beginn von BMN 111-301 ist.

Analysen zur Behandlung im ersten Jahr und im zweiten Jahr

Der Behandlungseffekt einer einjährigen Vosoritid-Behandlung bei Probanden, die in der Studie BMN 111-301 randomisiert mit Placebo behandelt wurden, basiert auf den 52-Wochen-Daten unter Vosoritid-Behandlung in BMN 111-302. Der Behandlungseffekt bei Probanden, die in der Studie BMN 111-301 zu Vosoritid randomisiert wurden, wird für das erste Jahr in Woche 52 von BMN 111-301 abgeleitet und basiert für das zweite Jahr auf den 52-Wochen-Daten in BMN 111-302.

Diagramme auf Basis deskriptiver Analysen für die 6-Monats-Intervalle der AGV wurden für die insgesamt 121 Probanden erstellt, die in den BMN 111-301 Wirkstoff- und Placebo-Arm randomisiert wurden, unter Verwendung der Daten aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302 (bis zum Besuch in Woche 52 in BMN 111-302). Die Diagramme enthalten AGV-Bewertungen nach Monaten [-12,-6], [-6,0], [0,6], [6,12], [12,18] [18,24], wobei der Zeitpunkt Null der Beginn der Behandlung in der Studie BMN 111-301 für beide Behandlungsarme war. Nicht alle Probanden hatten eine Bewertung der AGV an [-12,-6], da laut Protokoll in der BMN 111-901-Studie nur eine 6-monatige Nachbeobachtung erforderlich war.

In jedem der drei Zeiträume nach Studie umfassen die Darstellungen der AGV für die beiden randomisierten Arme:

- BMN 111-901: unbehandeltes Wachstum
- BMN 111-301: zusätzliches Wachstum bei Probanden, die ein Jahr lang mit Vosoritid behandelt wurden, gegenüber den Probanden, die unbehandelt bleiben (Placebo-Arm)
- BMN 111-302: Wachstum im ersten Jahr der Behandlung gegenüber dem Wachstum im zweiten Jahr der Behandlung.

Insgesamt werden drei deskriptive zusammenfassende Diagramme erstellt:

- nur beobachtete Daten
- imputierte Daten - wobei die fehlenden Größenmessungen in den Studien BMN 111-301/BMN 111-302 gemäß den Spezifikationen im vorigen Abschnitt imputiert werden.

- nur Probanden, die über Bewertungen für das erste AGV-Intervall [-12,-6] verfügen, um die gleichen Probanden in allen 3 Studien zu bewerten.

Unterstützende vergleichende Analysen

Unterstützende vergleichende Analysen wurden für die Bewertung der Veränderung der AGV gegenüber Baseline für die beiden Behandlungsarme von BMN 111-302 Baseline bis Woche 52 durchgeführt. Die Analysen wurden auch für die Endpunkte Veränderung der Stehhöhe, des z-Scores Körpergröße und des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörper durchgeführt.

Für diese vergleichende Analyse wurden alle Probanden, die in die Studie BMN 111-301 randomisiert wurden (FAS, n=121) unabhängig von der Verlaufsbeobachtung der Behandlung berücksichtigt, wobei fehlende Daten imputiert wurden. Es wurden dieselben ANCOVA-Modelle, die im BMN 111-301 Statistischen Analyseplan für die primären Analysen beschrieben sind, angewandt. Als Ausgangswert für die Ableitung der "Veränderung gegenüber Baseline" diente Woche 52 in der Studie BMN 111-301, sofern nicht anders angegeben (bei zwei Probanden wurde eine Baseline Bewertung in BMN 111-302 verwendet). Für die beiden Probanden, die die Studie BMN 111-301 abgebrochen hatten, wurden ihre imputierten Bewertungen für Woche 52 in der Studie BMN 111-301 als Baseline verwendet.

Das ANCOVA-Modell enthält die gleichen Kovariaten wie die aus den primären Analysen beschrieben für BMN 111-301, wobei die Bewertungen für die Kovariaten zum Zeitpunkt der Randomisierung in BMN 111-301.

Die Ergebnisse der Analysen umfassen LS Mean für jede Behandlungsgruppe, LS Mean für den Behandlungsunterschied (berechnet als Vosoritid - Placebo), das 95%-KI für den Behandlungsunterschied und den entsprechenden 2-seitigen p-Wert. Alle für diese Analysen angegebenen p-Werte sind deskriptiver Natur. In den zusammenfassenden Tabellen werden die Probanden, die ursprünglich auf Placebo randomisiert wurden, als Placebo/Vosoritid-Arm bezeichnet.

Es wurden auch Analysen der Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben, durchgeführt, bei denen nur die Probanden berücksichtigt wurden, die eine Stehhöhe oder eine Steh- und Sitzhöhe (für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment) in Woche 52 von Studie BMN 111-302 aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Analysen sollten neben denen der FAS-Analyse betrachtet werden, um festzustellen, ob es eine potenzielle Verzerrung durch den Ausschluss von Probanden, die die Studie abbrachen oder keine Daten hatten, gibt.

Spaghetti-Plots der Stehhöhe wurden erstellt, die die Beobachtungsdaten vor der Behandlung aus der Studie BMN 111-901 und alle Größenmessungen seit dem Beginn der Studie BMN 111-301 bis zur letzten aufgezeichneten Bewertung in BMN 111-302 enthielten.

Zusätzlich zu den Analysen der AGV wurden aktualisierte Zusammenfassungen für das Knochenalter und Knochenalter im Vergleich zum chronologischen Alter ab der ersten Dosis der aktiven Behandlung, in 6-Monats-Intervallen, nach Geschlecht und insgesamt erstellt.

Langzeit- Behandlungseffekt und Auswirkung auf die Endgröße im Erwachsenenalter

Die Daten der Studie BMN 111-205 wurden verwendet, um die Analysen der langfristigen Behandlungseffekte auf die Stehhöhe und die möglichen Auswirkungen von Vosoritid auf die endgültige Erwachsenengröße (FAH; final adult height) zu aktualisieren.

Es wurden Spaghetti-Plots der Stehhöhe erstellt, die die Beobachtungsdaten vor der Behandlung von BMN 111-901 und alle Größenmessungen seit dem Beginn von BMN 111-202 bis zur letzten aufgezeichneten Messung in BMN 111-205 enthalten. Um die Auswirkung der Behandlung zu beurteilen, wurde die Körpergröße über die Zeit gegen die geschlechts- und altersangepassten durchschnittlichen Körpergrößenbereiche und ACH-Größenbereiche aufgetragen:

- Alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten für durchschnittliche Statur (CDC 2000) [84]: blau gefärbter Bereich, in dem die durchgezogene Linie die mittlere Stehhöhe darstellt, die gepunkteten Linien stellen ± 1 SD dar, und der Rand stellt ± 2 SDs dar.
- Alters- und geschlechtsspezifische Referenzdaten für ACH aus Hoover-Fong, 2017 [91]: rosa gefärbter Bereich, in dem die durchgezogene Linie die mittlere Stehhöhe darstellt, gepunktete Linien stellen ± 1 SD, und der Rand entspricht ± 2 SDs.

Das Tanner-Stadium über die Zeit wurde auf jedem Plot angezeigt.

Zusätzlich werden Diagramme für die individuellen Körpergrößen der behandelten Probanden in Bezug auf die geschlechts- und altersangepassten Körpergrößenverteilungen der unbehandelten ACH-Probanden aus der primären Natural-History-Quelle (AchNH-Studie) bereitgestellt. Für diese Diagramme wurden die Größendaten der Probanden aus der AchNH-Studie nach Geschlecht und Alter ± 6 Monate mit den Größendaten für jeden Probanden in der BMN 111-205-Studie bei jeder jährlichen Messung, beginnend an Baseline bis zur letzten Größenmessung, abgeglichen. Die Daten für die angepasste Körpergröße der Probanden aus der AchNH-Studie wurden als Boxplot mit 2,5% bis 97,5% Whiskern dargestellt. Die jeweilige Größe eines behandelten Probanden wird durch einen roten Punkt in jedem der jährlichen Box-Plots angezeigt.

Um die potenziellen Auswirkungen der Behandlung auf die endgültige Größe („final adult height,“ FAH) abzuschätzen, wurden die Extrapolationen mit dem zusätzlichen Jahr der Verlaufsbeobachtung aktualisiert. Die Körpergröße wurde von der letzten aufgezeichneten Körpergröße bis zur Körpergröße im Alter von 16 Jahren extrapoliert. Es wurden die gleichen Annahmen für die Extrapolation, die im ursprünglichen FDA Zulassungsantrag verwendet wurden, angewendet. Sie beinhalteten die konservativste Annahme "kein weiteres Wachstum", die die letzte übertragene Größenbeobachtung (LOCF) verwendet, um die Körpergröße der Testperson im Alter von 16 Jahren darzustellen. Wenn ein Proband die nahezu endgültige Erwachsenengröße („near-final adult height,“ NFAH) erreicht hatte und jünger als 16 Jahre alt waren, wurde dessen NFAH für alle Extrapolationen berücksichtigt. Die Extrapolationen wurden für Probanden mit mindestens fünf Jahren Follow-up aus Kohorte 3 durchgeführt und für Probanden aus den Kohorten 1, 2 und 3 wiederholt. Mittlere extrapolierte Größen wurden mit der Größe von 16-jährigen Männern und Frauen (\pm 3 Monate) aus der AchNH-Studie verglichen.

4.4.2.3 Nachhaltigkeit der Behandlungswirkung nach 2 Jahren

Die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts nach 2 Jahren Vosoritid-Behandlung basiert auf Wirksamkeitsanalysen der 52-Wochen-Daten aus der Verlängerungsstudie BMN 111-302 im Vergleich zu den 2-Jahres-Wachstumsdaten für den Beobachtungs-/Placebo-Wachstumszeitraum aus der Studie BMN 111-901 und BMN 111-301 für die Probanden, die in den Placebo-Arm von BMN 111-301 randomisiert wurden (Abbildung 4-39).

Eingeschlossen waren Probanden, die bis zum Datenschnitt am 02. November 2020 in der Studie BMN 111-302 behandelt wurden. Insgesamt schlossen 119/121 Probanden (58/60 Probanden, die in BMN 111-301 auf Vosoritid randomisiert wurden, und 61/61 Probanden, die in BMN 111-301 auf Placebo randomisiert wurden) die Studie BMN 111-301 ab und setzten die Behandlung in BMN 111-302 fort. Der Wachstumsverlauf jedes Probanden wurde in individuellen Wachstumsdiagrammen dargestellt.

Von den 58 Probanden in der Studie BMN 111-302, die ursprünglich in der Studie BMN 111-301 auf Vosoritid randomisiert wurden, brachen zwei Probanden die Behandlung vor Woche 52 in Studie BMN 111-302 ab; vier Probanden hatten keine Messung der Stehhöhe und 11 Probanden hatten keine Messung der Sitzhöhe in Woche 52 in BMN 111-302, was dem 104-wöchigen Analysezeitpunkt entspricht. Von den 61 Probanden, die zu Beginn der Studie BMN 111-302 von Placebo auf Vosoritid umgestellt wurden, hatten sieben Probanden keine Messung der Körpergröße im Stehen und 14 Probanden keine Messung der Körpergröße im Sitzen in Woche 52 der Studie BMN 111-302, was dem 52-wöchigen-Analysezeitpunkt für diesen Arm entspricht. Die fehlenden Daten wurden durch Unterbrechungen der Studienbesuche aufgrund von COVID-19 verursacht.

Tabelle 4-169: Zusammenfassung der fehlenden Stehhöhe bei 6-Monats-Studienvisiten: BMN 111-301 (FAS)

| Analyse relativ zu Tag 1 von BMN 111-301 | Placebo/Vosoritid (N=61) | Vosoritid (N=60) |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Anzahl der Probanden bei Monat -12 | | |
| Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe >-18 bis ≤-12 Monate | 44 (72,1%) | 43 (71,7%) |
| Mit einer fehlenden Stehhöhe >-18 bis ≤-12 Monate | 17 (27,9%) | 17 (28,3%) |
| BMN 111-901 Nachlauf <12 Monate | 17 (27,9%) | 17 (28,3%) |
| Anzahl der Probanden bei Monat -6 | | |
| Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe >-12 bis ≤-6 Monate | 61 (100,0%) | 60 (100,0%) |
| Anzahl der Probanden an Tag 1 | | |
| Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe an Tag 1 | 61 (100,0%) | 60 (100,0%) |
| Anzahl der Probanden bei Monat 6 (± 42 Tage) | | |
| Mit einer nicht-abweichenden Stehhöhe in Monat 6 | 61 (100,0%) | 58 (96,7%) |
| Mit einer fehlenden Stehhöhe bei Monat 6 | 0 | 2 (3,3%) |
| Abbruch der Studie vor Monat 6 | 0 | 2 (3,3%) |
| Anzahl der Probanden in Monat 12 (± 42 Tage) | | |
| Mit einer nicht-abweichenden Stehhöhe in Monat 12 | 61 (100,0%) | 58 (96,7%) |
| Mit einer fehlenden Stehhöhe in Monat 12 | 0 | 2 (3,3%) |
| Abbruch der Studie vor Monat 12 | 0 | 2 (3,3%) |
| Anzahl der Probanden bei Monat 18 (± 42 Tage) | | |
| Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe bei Monat 18 | 54 (88,5%) | 49 (81,7%) |
| Mit einer fehlenden Stehhöhe bei Monat 18 | 7 (11,5%) | 11 (18,3%) |
| Abbruch der Studie vor Monat 18 | 0 | 2 (3,3%) |
| Fehlt bei oder nach Beginn von COVID-19 ^b | 7 (11,5%) | 9 (15,0%) |
| Anzahl der Probanden bei Monat 24 (± 42 Tage) | | |
| Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe in Monat 24 | 54 (88,5%) | 52 (86,7%) |
| Mit einer fehlenden Stehhöhe in Monat 24 | 7 (11,5%) | 8 (13,3%) |
| Abbruch der Studie vor Monat 24 | 0 | 4 (6,7%) |
| Fehlt bei oder nach Beginn von COVID-19 ^b | 7 (11,5%) | 4 (6,7%) |
| <p>FAS: Full Analysis Set (vollständiger Analysesatz) Der Placebo/Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Placebo randomisiert wurden Der Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Vosoritid randomisiert wurden</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.</p> <p>^b Beginn der COVID-19-Pandemie ist der 1. Januar 2020. Bei allen Beurteilungen, die zu oder nach diesem Datum fehlen, wird davon ausgegangen, dass sie auf die Pandemie zurückzuführen sind, sofern keine gegenteiligen Beweise vorliegen.</p> | | |

Bei den Messungen, die als "Fehlend bei oder nach Beginn von COVID-19" kategorisiert wurden, gab es nur wenige Studienvisiten, die aufgrund der COVID-19-Pandemie verpasst wurden. Die meisten Probanden hatten einen virtuellen Besuch und folglich wurde die Körpergröße nicht gemessen.
Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.1. und Modul 5.3.5.2, BMN 111-302 Interim CSR, Tabelle 9.2.2

Tabelle 4-170: Zusammenfassung der fehlenden 6-Monats-Intervalle für den Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr): BMN 111-301 (FAS)

| 6-Monats-Intervall AGV ^a | Placebo/Vosoritid (N=61) | Vosoritid (N=60) |
|--|-----------------------------|---------------------|
| -12 bis -6 Monate (BMN 111-901) | | |
| Probanden mit nicht fehlender AGV | 44 (72,1%) | 43 (71,7%) |
| Probanden mit fehlender AGV | 17 (27,9%) | 17 (28,3%) |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat -12 | 17 (27,9%) | 17 (28,3%) |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat -6 | 0 | 0 |
| Körpergröße fehlt sowohl bei -12 als auch bei -6 Monaten | 0 | 0 |
| -6 Monate (BMN 111-901) bis Tag 1 (BMN 111-301) | | |
| Probanden mit nicht fehlender AGV | 61 (100,0%) | 60 (100,0%) |
| Probanden mit fehlender AGV | 0 | 0 |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat -6 | 0 | 0 |
| Körpergröße fehlt nur an Tag 1 | 0 | 0 |
| Körpergröße fehlt sowohl bei -6 Monaten als auch bei Tag 1 | 0 | 0 |
| Tag 1 bis 6 Monate (BMN 111-301) | | |
| Probanden mit nicht fehlender AGV | 61 (100,0%) | 58 (96,7%) |
| Probanden mit fehlender AGV | 0 | 2 (3,3%) |
| Körpergröße fehlt nur an Tag 1 | 0 | 0 |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat 6 | 0 | 2 (3,3%) |
| Körpergröße fehlt sowohl an Tag 1 als auch in Monat 6 | 0 | 0 |
| 6 bis 12 Monate (BMN 111-301) | | |
| Probanden mit nicht fehlender AGV | 61 (100,0%) | 58 (96,7%) |
| Probanden mit fehlender AGV | 0 | 2 (3,3%) |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat 6 | 0 | 0 |
| Größe fehlt nur in Monat 12 | 0 | 0 |
| Körpergröße fehlt sowohl in Monat 6 als auch in Monat 12 | 0 | 2 (3,3%) |
| 12 bis 18 Monate (BMN 111-301) | | |

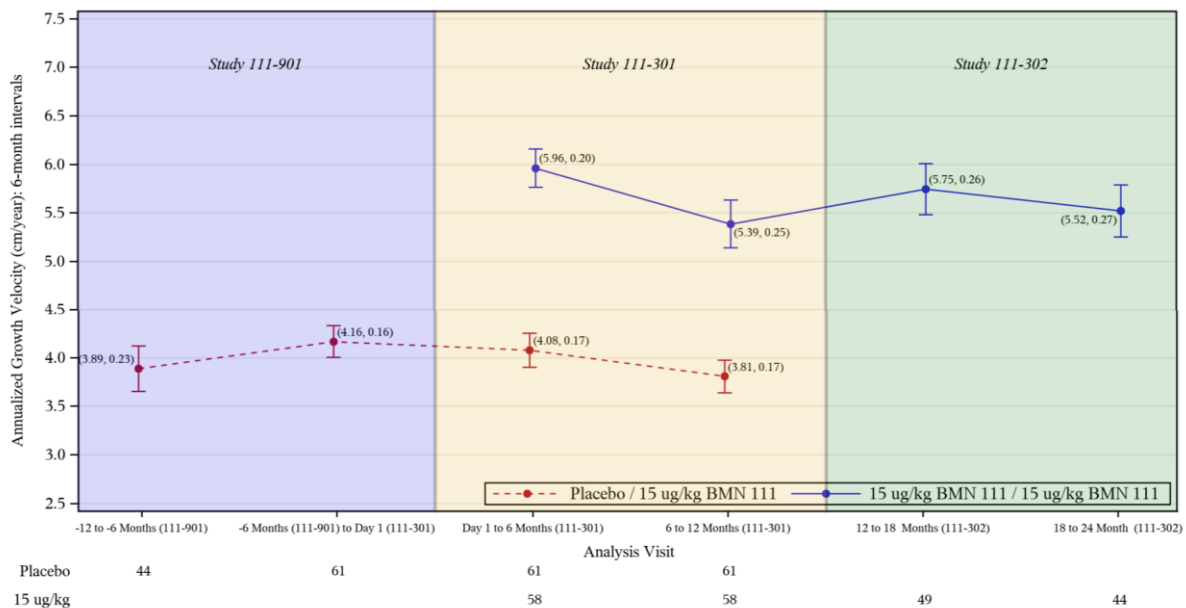
| | | |
|---|------------|------------|
| Probanden mit nicht fehlender AGV | 54 (88,5%) | 49 (81,7%) |
| Probanden mit fehlender AGV | 7 (11,5%) | 11 (18,3%) |
| Körpergröße fehlt nur in Monat 12 | 0 | 0 |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat 18 | 7 (11,5%) | 9 (15,0%) |
| Körpergröße fehlt sowohl in Monat 12 als auch in Monat 18 | 0 | 2 (3,3%) |
| 18 bis 24 Monate (BMN 111-301) | | |
| Probanden mit nicht fehlender AGV | 47 (77,0%) | 44 (73,3%) |
| Probanden mit fehlender AGV | 14 (23,0%) | 16 (26,7%) |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat 18 | 7 (11,5%) | 8 (13,3%) |
| Körpergröße fehlt nur bei Monat 24 | 7 (11,5%) | 5 (8,3%) |
| Körpergröße fehlt sowohl in Monat 18 als auch in Monat 24 | 0 | 3 (5,0%) |
| AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity] a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Placebo/Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Placebo randomisiert wurden. Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Vosoritid randomisiert wurden Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.2. und Tabelle 14.2.2 | | |

4.4.2.4 Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Beobachtung/Placebo-kontrollierte Analyse

Die folgende Analyse, dargestellt in Abbildung 4-40, betrachtet das Wachstum über zwei Jahre für die Probanden, die in den aktiven Arm von Studie BMN 111-301 randomisiert wurden, im Vergleich zu den 2-Jahres-Wachstumsdaten für den Beobachtungs-/Placebo-Wachstumszeitraum aus der Studie BMN 111-901 und BMN 111-301 für die Probanden, die in den Placebo-Arm von BMN 111-301 randomisiert wurden.

Abbildung 4-40: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (beobachtet) (FAS, BMN 111-301)



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; SE, Standardfehler [standard error]

Für den aktiven Arm werden vier 6-Monats-Intervall-Schätzungen des Mittelwerts (+SE) der AGV während der Behandlung angegeben. Für den beobachteten Placebo-Arm werden vier Schätzungen des Mittelwerts (+SE) der unbehandelten AGV angegeben. Der gelbe Bereich repräsentiert AGV unter Placebo bzw. Vosoritid aus der Studie BMN 111-301, der blaue Bereich beobachtete AGV aus der Studie BMN 111-901 und der grüne Bereich behandelte AGV aus der Studie BMN 111-302.

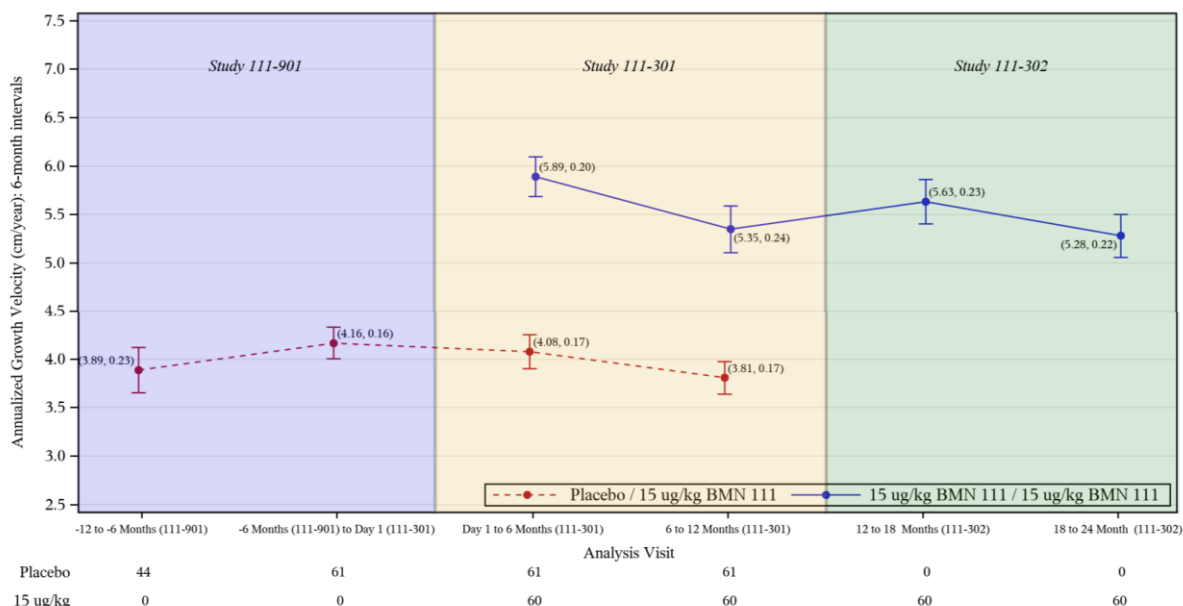
6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 - Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 4.1.1.1. und Abbildung 14.2.1.3A

Die Abbildung veranschaulicht, dass die Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) während der 2 Jahre der Vosoritid-Behandlung beibehalten wurde. Die beiden AGV-Kurven – für die Darstellung der Vosoritid-Behandlung und von Placebo – verlaufen gleichbleibend auf unterschiedlichem Niveau, beide mit einem leichten Rückgang. Dies stimmt mit den berichteten Literaturdaten zum Wachstum bei Kindern mit ACH im Alter von über fünf Jahren überein und entspricht im Allgemeinen der Physiologie des Wachstums [91]. Insgesamt bestätigen die Daten, dass der mit Vosoritid im ersten Behandlungsjahr beobachtete inkrementelle Anstieg der AGV im zweiten Behandlungsjahr ohne Abnahme beibehalten wird. Damit ist die Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes erwiesen.

Bei Imputation fehlender Daten in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 zeigt die Analyse konsistente Resultate (Abbildung 4-41).

Abbildung 4-41: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (imputiert): (FAS, Studie BMN 111-301)



AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; SE, Standardfehler

Für den aktiven Arm werden vier 6-Monats-Intervall-Schätzungen des Mittelwerts (+SE) für AGV während der Behandlung angegeben. Für den beobachteten Placebo-Arm werden 4 Schätzungen des Mittelwerts (+SE) für unbehandelte AGV angegeben. Der gelbe Bereich repräsentiert AGV unter Placebo bzw. Vosoritid aus der Studie BMN 111-301, der blaue Bereich beobachtete AGV aus der Studie BMN 111-901 und der grüne Bereich AGV unter Vosoritid aus der Studie BMN 111-302.

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 - Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen wurden imputiert.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 4.1.1.2. und Abbildung 14.2.1.3B

Eine unterstützende vergleichende Analyse wurde an 24 Probanden in der Placebo-Gruppe, die zwei Jahre Beobachtungs-/Placebo-Verlaufsbeobachtung hatten (plus zusätzliche 6 Monate zur Ableitung der AGV an Baseline für die Änderung ab Baseline) und 52 Probanden mit Größenmessungen in Woche 52 in der BMN 111-302-Studie aus der Vosoritid-Gruppe durchgeführt. Die folgende Tabelle (Tabelle 4-171) zeigt die Wachstumsmaße an Baseline.

Tabelle 4-171: Baseline Wachstumsmaße; 24-monatige Analyse randomisierte Gruppe, mit einer Bewertung 6 Monate vor Tag 1 (FAS)

| Wachstumsmaß (Einheit) | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=24) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|------------------------|--|---|
| AGV (cm/Jahr) | | |
| n | 24 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 4,07 (1,27) | 4,28 (1,43) |
| Median | 4,13 | 4,14 |

| | | |
|--|---------------|----------------|
| 25.; 75. Perzentil | 3,03; 4,95 | 3,25; 5,39 |
| Min; Max | 1,6; 6,8 | -0,1; 6,9 |
| z-Score Körpergröße | | |
| n | 24 | 52 |
| Mittelwert (SD) | -5,20 (0,89) | -5,00 (1,11) |
| Median | -5,11 | -5,00 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,94; -4,52 | -5,78; -4,34 |
| Min; Max | -7,1; -3,8 | -7,7; -1,1 |
| Stehhöhe (cm) | | |
| n | 24 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 101,54 (9,08) | 100,87 (12,37) |
| Median | 102,44 | 99,30 |
| 25.; 75. Perzentil | 93,69; 110,31 | 91,07; 105,92 |
| Min; Max | 86,4; 113,2 | 80,1; 136,8 |
| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | | |
| n | 24 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 1,99 (0,12) | 1,97 (0,20) |
| Median | 1,99 | 1,99 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,91; 2,09 | 1,88; 2,12 |
| Min; Max | 1,7; 2,2 | 1,3; 2,3 |
| <p>Datenschnittpunkt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung.</p> <p>AGV bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als $[(\text{Größe bei Post-Baseline-Besuch} - \text{Größe bei Baseline}) / (\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Baseline-Bewertung})] \times 365,25$. Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.</p> <p>Tag 1 ist das Datum der ersten Dosis von Vosoritid in Studie BMN 111-301 für den aktiven Arm; für den Placebo-Arm ist Tag 1 365 Tage vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments Vosoritid in Studie BMN 111-301.</p> <p>Es wird eine lineare Interpolation verwendet, um die Bewertung für den Studientag 1 im Placebo-Arm zu erhalten, wenn an diesem Tag nicht gemessen wurden.</p> <p>Randomisierte Probanden der Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/901), bei denen 6 Monate vor Tag 1 die Stehhöhe gemessen wurde, wurden eingeschlossen.</p> <p>Beurteilungen am oder nach dem Datum von Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapien sind nicht enthalten, daher sind Daten eines Probanden nicht enthalten.</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle d120q154.14.1.9.4.1.</p> | | |

Die LS Mean Differenz der AGV bei den mit Vosoritid behandelten Probanden im Vergleich zu Placebo betrug in Jahr 1 1,71 cm/Jahr (95% KI 1,27; 2,15, $p < 0,0001$), zu Gunsten von Vosoritid. Im Jahr 2 betrug die LS Mean Differenz der AGV bei den mit Vosoritid behandelten Probanden im Vergleich zu Placebo 1,52 cm/Jahr (95% KI 1,17; 1,87, $p < 0,0001$), zugunsten von Vosoritid. Diese Daten zeigen, dass der im ersten Jahr beobachtete Behandlungseffekt von Vosoritid auf die AGV bei fortgesetzter Behandlung im zweiten Jahr aufrechterhalten wird, verglichen mit Placebo.

Tabelle 4-172: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, kumulative Beobachtungs-/Placebo-Vergleichsanalyse im Jahr 1 und 2 (ANCOVA) (FAS)

| AGV (cm/Jahr) | Jahr 1 | | Jahr 2 | |
|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Placebo (N = 24) | Vosoritid (N = 52) | Placebo (N = 24) | Vosoritid (N = 52) |
| Baseline | | | | |
| Mittelwert (SD) | 4,07 (1,27) | 4,28 (1,43) | 4,07 (1,27) | 4,28 (1,43) |
| Min; Max | 1,6; 6,8 | -0,1; 6,9 | 1,6; 6,8 | -0,1; 6,9 |
| AGV zum Zeitpunkt | | | | |
| Mittelwert (SD) | 3,83 (0,95) | 5,71 (0,97) | 4,01 (0,62) | 5,64 (0,82) |
| Min; Max | 2,1; 6,4 | 2,8; 8,4 | 3,0; 5,6 | 4,1; 7,9 |
| Änderung gegenüber Baseline | | | | |
| Mittelwert (SD) | -0,24 (1,27) | 1,43 (1,49) | -0,06 (1,18) | 1,36 (1,54) |
| Min; Max | -3,6; 1,6 | -2,1; 4,1 | -3,2; 3,0 | -2,1; 4,6 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,03 (-0,48; 0,43) | 1,68 (1,35; 2,02) | 0,03 (-0,33; 0,40) | 1,55 (1,29; 1,82) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | 1,71 (1,27; 2,15) | | 1,52 (1,17; 1,87) | |
| P-Wert | <0,0001 | | <0,0001 | |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; KI, Konfidenzintervall; LS-Mittelwert; kleinstes quadratisches Mittel; SD, Standardabweichung [standard deviation].</p> <p>Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Geschlecht*Baseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Baseline- Körpergrößen -z-Score (Kinder mit durchschnittlicher Statur).</p> <p>AGV beim Besuch in Monat 12 oder Monat 24 wurde definiert als [(Körpergröße an Post-Baseline Studienvisite- Körpergröße an Baseline)/ (Datum der Post-Baseline Studienvisite - Datum an Baseline)] x 365,25.</p> <p>Fehlende Bewertungen in Monat 24 wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Randomisierte Probanden der Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/ BMN 111-901) sind eingeschlossen. Beurteilungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>^a Die Differenz war Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.1.1. und Tabelle 14.2.2.1.2</p> | | | | |

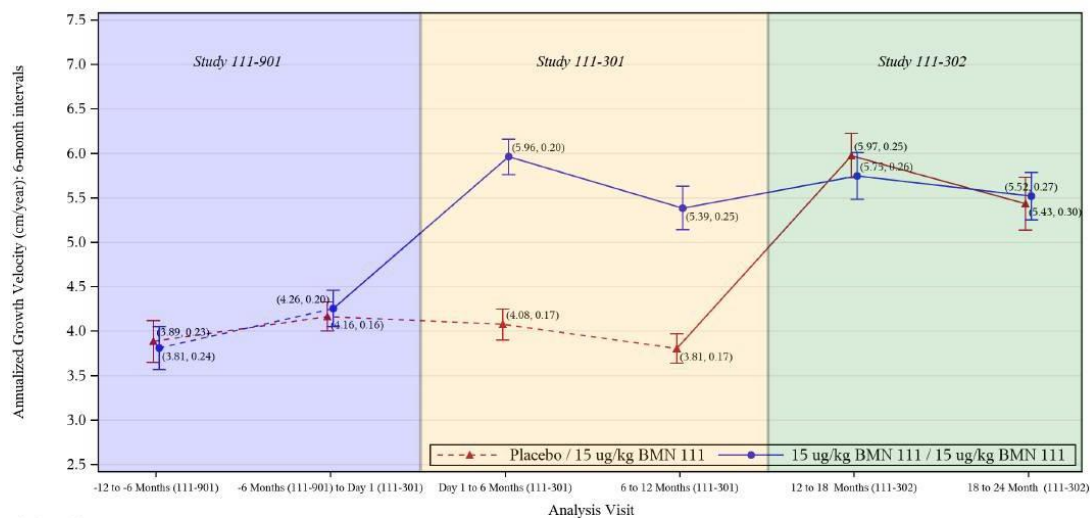
Analyse des ersten Jahres gegenüber dem zweiten Jahr der Behandlung

Im Folgenden (Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43) ist der Behandlungseffekt auf die AGV in 6-Monats-Intervallen im Vosoritid-Arm und im Placebo/Vosoritid-Arm von Studie BMN 111-901 bis Woche 52 in Studie BMN 111-302 sowohl für beobachtete als auch für imputierte Größendaten dargestellt. Die Ergebnisse sind konsistent. Eine zusätzliche Illustration (Abbildung 4-44) zeigt unter Berücksichtigung aller Probanden, die in der Studie BMN 111-901 nach [-12, -6] Monaten eine Bewertung der AGV hatten, vergleichbare Ergebnisse.

Das Wachstum der Probanden während des Beobachtungszeitraums in Studie BMN 111-901 war zwischen den beiden randomisierten Behandlungsgruppen konsistent. Zu Beginn der

Vosoritid-Behandlung in Studie BMN 111-301 wurde im Vosoritid-Arm eine Zunahme der AGV beobachtet, während bei den Placebo-Probanden in Studie BMN 111-301 ein natürlicher leichter Rückgang zu beobachten war. Während der Studie BMN 111-302 wurde die Zunahme der AGV, die während der 52-wöchigen Behandlung in der Studie BMN 111-301 beobachtet wurde, in der Vosoritid-Gruppe beibehalten; während der Anstieg im Placebo-Arm zu Beginn der Vosoritid-Behandlung in Studie BMN 111-302 dem Behandlungseffekt ähnelte, der im Vosoritid-Arm zu Beginn der Behandlung in Studie BMN 111-301 beobachtet wurde.

Abbildung 4-42: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (beobachtet) (FAS, Studie BMN 111-301)



| | Analysis Visit | | | | | |
|---------------|----------------|----|----|----|----|----|
| Ple /15 ug/kg | 44 | 61 | 61 | 61 | 54 | 47 |
| 15 ug/kg | 43 | 60 | 58 | 58 | 49 | 44 |

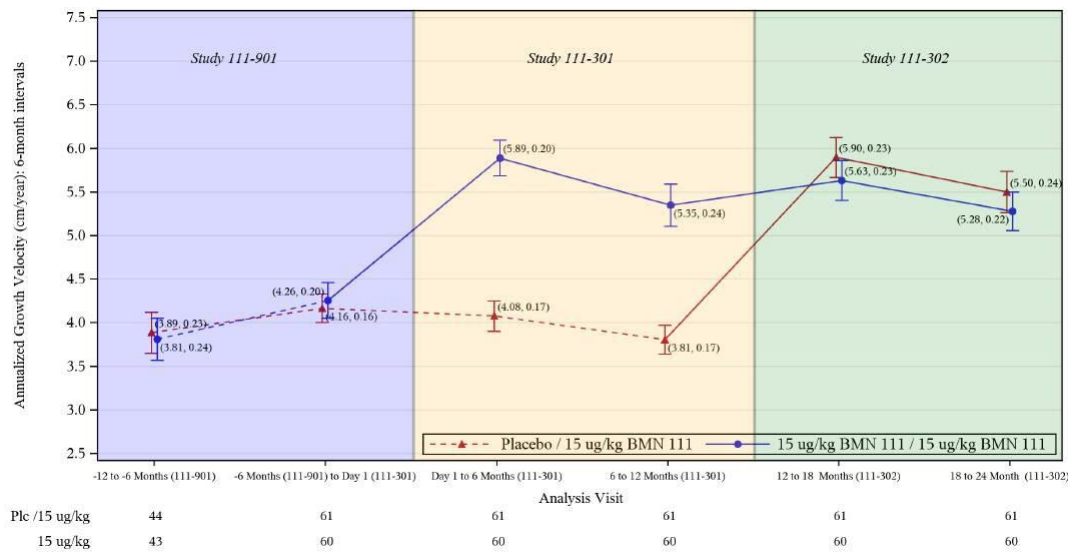
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity; SE, Standardfehler [standard error]

Blaue und rote durchgezogene Linien stehen für die Behandlung mit Vosoritid 15 ug/kg; blaue und rote gestrichelte Linien stehen für Beobachtung/Placebo

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 - Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen wurden nicht imputiert.

Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.1.3. und 14.2.1.4A

Abbildung 4-43: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (imputiert) (FAS, Studie BMN 111-301)



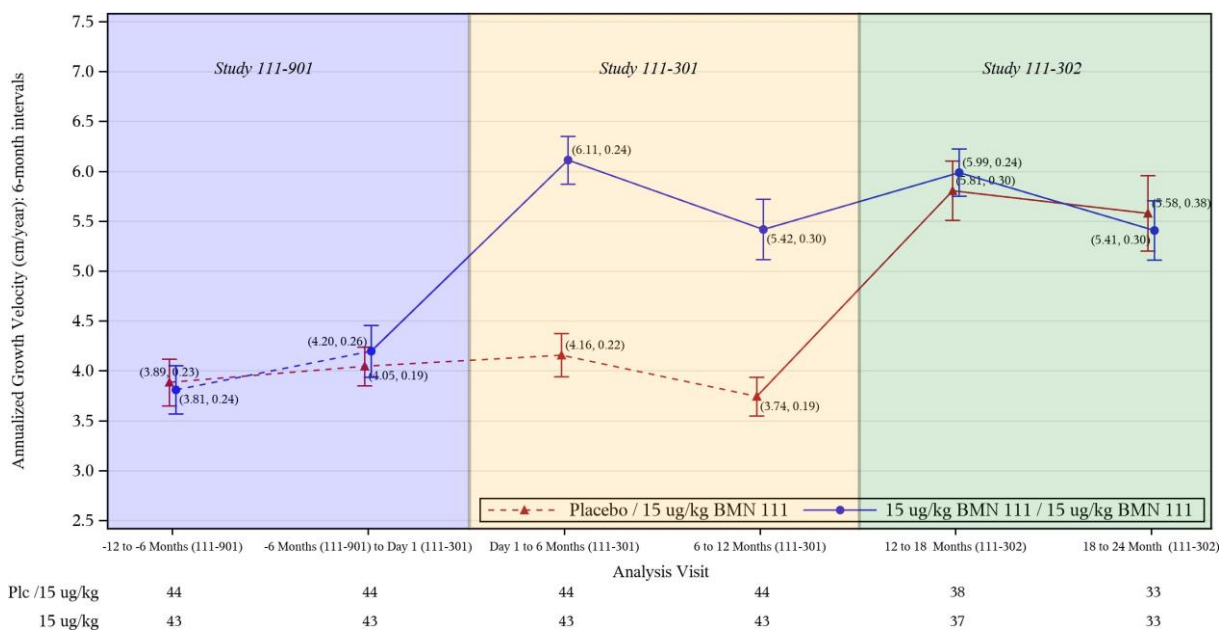
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; SE, Standardfehler [standard error].

Blaue und rote durchgezogene Linien stehen für die Behandlung mit Vosoritid 15 ug/kg; blaue und rote gestrichelte Linien stehen für Beobachtung/Placebo

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 - Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen aus den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 wurden imputiert.

Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.1.4. und 14.2.1.4B

Abbildung 4-44: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+/- SE), in 6-Monats-Intervallen im Zeitverlauf (FAS, Studie BMN 111-301 mit mindestens 12 Monaten Nachbeobachtung in Studie BMN 111-901)



Datenschnittpunkt: BMN 111-302 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020.

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; plc, Placebo; SE, Standardfehler [standard error]

Blaue und rote durchgezogene Linien repräsentieren die Behandlung mit Vosoritid 15 ug/kg; blaue und rote gestrichelte Linien repräsentieren Beobachtung/Placebo. 6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall FTS bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 - Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 - Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25.

Fehlende Bewertungen wurden nicht imputiert. Daten-Stichtag: 02NOV2020

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 14.2.1.4C

Die Ergebnisse der unterstützenden, explorativen Vergleichsanalysen sind in Tabelle 4-173 dargestellt. Probanden, die ursprünglich auf Placebo randomisiert wurden, wurden als Placebo/Vosoritid-Arm bezeichnet. Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für den Vosoritid-Arm änderte sich über das zweite Jahr nicht (LS Mean Änderung zu Baseline - 0,12; 95% KI: 0,67; 0,42), während sie für den Placebo/Vosoritid-Arm nach Beginn der Behandlung mit Vosoritid anstieg (LS Mean Änderung zu Baseline 1,67; 95% KI: 1,11; 2,23).

Aufgrund der Zunahme der AGV im Placebo/Vosoritid-Arm nach der Umstellung auf Vosoritid und der Beibehaltung im Vosoritid-Arm in den 52 Wochen der BMN 111-302-Studie war die LS Mean Differenz für die Veränderung zu Baseline in der Studie BMN 111-302 bis zur Woche 52 der Studie BMN 111-302 -1,79 cm/Jahr (95% KI: -2,43; -1,15; mit einem zweiseitigen p-Wert <0,0001) zugunsten von Placebo/Vosoritid. Dies bestätigt die Beobachtung, dass der Behandlungseffekt im Vosoritid-Arm auch im zweiten Jahr der Behandlung erhalten bleibt.

Die Ergebnisse für die Analyse der Studienteilnehmer, die die Studie vollendet haben, waren konsistent mit den oben genannten Analysen zum FAS mit imputierten Größendaten (Tabelle 4-174).

Tabelle 4-173: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Zusammenfassung der ANCOVA im ersten und zweiten Jahr der Behandlung (FAS, mit Imputation)

| | Placebo/Vosoritid (N=61) | Vosoritid (N=60) |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Baseline BMN 111-302 ^c | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 3,77 (1,29) | 5,34 (1,74) |
| Median | 3,73 | 5,59 |
| Min; Max | 0,8; 7,0 | -0,2; 9,8 |
| Woche 52 BMN 111-302 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 5,70 (1,42) | 5,46 (1,13) |
| Median | 5,70 | 5,59 |
| Min; Max | 0,5; 9,4 | 2,8; 8,0 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 1,93 (1,65) | 0,12 (1,85) |
| Median | 1,75 | 0,04 |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | |
|---|----------------------|-------------------------|
| Min; Max | -2,1; 6,8 | -3,8; 6,4 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 1,67 (1,11; 2,23) | -0,12 (-0,67; 0,42) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -1,79 (-2,43; -1,15) |
| P-Wert | | <0,0001 |
| <p>ANCOVA, Analyse der Kovarianz; AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; Max, Maximum; Min, Minimum; LS, kleinstes Quadrat; KI, Konfidenzintervall.</p> <p>Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Die Modellterme umfassten das Stratum, definiert durch Geschlecht und das Tanner-Stadium in Studie BMN 111-301, Behandlung, Alter an Baseline in BMN 111-301, AGV an Baseline in BMN 111-301 und z-Score Körpergröße an Baseline in BMN 111-301.</p> <p>AGV an Post-Baseline wurde definiert als [(Körpergröße an Post- Baseline - Körpergröße an Baseline)/ (Datum der Visite an Post Baseline - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25. Fehlende Bewertungen werden imputiert.</p> <p>a Die Differenz war Vosoritid / Vosoritid minus Placebo / Vosoritid.</p> <p>b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c Die Modellterme umfassten das Stratum, definiert durch Geschlecht und das Tanner-Stadium in Studie BMN 111-301, Behandlungsalter an Baseline in BMN 111-301, AGV an Baseline in BMN 111-301 und z-Score Körpergröße an Baseline in BMN 111-301.</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.1.2. und Tabelle 14.2.1.1.14</p> | | |

Tabelle 4-174: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, ANCOVA, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (ANCOVA) (FAS, mit Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in Studie BMN 111-302)

| Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) | Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=54) | 15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|--|---|--|
| Baseline in BMN 111-302 | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 3,81 (1,31) | 5,50 (1,79) |
| Median | 3,73 | 5,80 |
| 25.; 75. Perzentil | 2,73; 4,55 | 4,24; 6,68 |
| Min; Max | 0,8; 7,0 | -0,2; 9,8 |
| Woche 52 in BMN 111-302 | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 5,65 (1,47) | 5,57 (1,10) |
| Median | 5,70 | 5,75 |
| 25.; 75. Perzentil | 4,88; 6,66 | 4,70; 6,34 |
| Min; Max | 0,5; 9,4 | 3,1; 8,0 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 1,84 (1,65) | 0,07 (1,95) |
| Median | 1,71 | 0,04 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,99; 2,59 | -1,07; 1,03 |
| Min; Max | -2,1; 6,8 | -3,8; 6,4 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 1,66 (1,07; 2,24) | -0,11 (-0,70; 0,49) |

| | | |
|--|--|-------------------------|
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -1,76 (-2,45; -1,07) |
| P-Wert | | <,0001 |
| <p>^a Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid. ^b Zweiseitiger p-Wert. Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch Geschlecht und Tanner-Stadium in BMN 111-301, Behandlung, Alter an Baseline in BMN 111-301, AGV an Baseline in BMN 111-301 und z-Score Körpergröße an Baseline in BMN 111-301. AGV Post-Baseline ist definiert als [(Körpergröße an Post-Baseline - Körpergröße an Baseline)/(Datum der Studienvisite Post Baseline - Datum der Baseline-Beurteilung)] x 365,25. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.1.1.12</p> | | |

4.4.2.5 Stehhöhe

Beobachtung/Placebo-kontrollierte Analyse

Die LS Mean Differenz der Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline bei den mit Vosoritid behandelten Probanden im Vergleich zu Placebo betrug in Jahr 1,60 cm (95% KI 1,23; 1,98, $p < 0,0001$), zugunsten von Vosoritid. Im Jahr 2 betrug die LS Mean Differenz in der Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline 3,34 cm (95% KI 2,76; 3,93, $p < 0,0001$) zugunsten von Vosoritid (Tabelle 4-175). Diese Daten zeigen, dass der nach Jahr 2 beobachtete Behandlungseffekt von Vosoritid auf die Körpergröße doppelt so hoch war, wie der nach Jahr 1 beobachtete, verglichen mit Placebo (Tabelle 4-175).

Angaben zu demografischen Merkmalen, Baseline Charakteristika sowie Baseline Wachstumsmessungen finden sich in Tabelle 4-176, Tabelle 4-177 und Tabelle 4-178.

Tabelle 4-175: Stehhöhe, Beobachtungs-/Placebo-Vergleichsanalyse im Jahr 1 und 2, ANCOVA (FAS)

| Stehhöhe (cm) | Jahr 1 | | Jahr 2 | |
|------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| | Placebo (N = 38) | Vosoritid (N = 52) | Placebo (N = 38) | Vosoritid (N = 52) |
| Baseline | | | | |
| Mittelwert (SD) | 101,09 (8,72) | 100,87 (12,37) | 101,09 (8,72) | 100,87 (12,37) |
| Min, Max | 84,1; 114,9 | 80,1; 136,8 | 84,1, 114,9 | 80,1, 136,8 |
| Stehhöhe zum Zeitpunkt | | | | |
| Mittelwert (SD) | 105,05 (8,52) | 106,56 (12,51) | 108,87 (8,27) | 112,18 (12,54) |
| Min, Max | 88,7; 119,0 | 85,5; 142,3 | 93,8, 122,2 | 90,4, 146,7 |
| Änderung zu Baseline | | | | |
| Mittelwert (SD) | 3,96 (0,92) | 5,69 (0,97) | 7,78 (1,36) | 11,31 (1,61) |
| Min; Max | 2,1; 6,4 | 2,8; 8,2 | 4,2, 11,2 | 8,2, 15,5 |

| | | | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 4,33 (3,95; 4,70) | 5,93 (5,61; 6,25) | 8,24 (7,64, 8,83) | 11,58 (11,08, 12,08) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | 1,60 (1,23; 1,98) | | 3,34 (2,76; 3,93) | |
| P-Wert | <0,0001 | | <0,0001 | |
| <p>KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinstes quadratisches Mittel; SD, Standardabweichung. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Geschlecht*Tanner-Stadium, Behandlung, Ausgangsalter, Z-Score Körpergröße an Baseline (Kinder mit durchschnittlicher Statur) und Stehhöhe an Baseline.</p> <p>Fehlende Bewertungen in Monat 12 und Monat 24 wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Randomisierte Probanden in BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (BMN 111-301/BMN 111-901) wurden eingeschlossen.</p> <p>^a Die Differenz war Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.2.1 und Anhang 1, Tabelle 14.2.2.1.34, Tabelle 14.2.2.1.35</p> | | | | |

Tabelle 4-176: Demografische Daten (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)

| Demografische Variable | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|--|--|---|
| Alter an Tag 1 | | |
| (Jahre) n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 8,57 (2,09) | 8,34 (2,47) |
| Median | 8,92 | 7,78 |
| 25., 75. Perzentil | 6,71; 9,77 | 6,06; 10,23 |
| Min, Max | 5,1; 13,9 | 5,1; 13,1 |
| Alter an Tag 1, n (%) ^a | | |
| >= 5 bis < 8 Jahre | 14 (36,8) | 27 (51,9) |
| >= 8 bis < 11 Jahre | 19 (50,0) | 15 (28,8) |
| >= 11 bis < 15 Jahre | 5 (13,2) | 10 (19,2) |
| Geschlecht n (%) | | |
| Männlich | 21 (55,3) | 27 (51,9) |
| Weiblich | 17 (44,7) | 25 (48,1) |
| Rasse, n (%) ^a | | |
| Weiß | 28 (73,7) | 39 (75,0) |
| Asiatisch | 6 (15,8) | 8 (15,4) |
| Andere | 6 (15,8) | 6 (11,5) |
| Japanisch | 0 | 2 (3,8) |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 2 (5,3) | 3 (5,8) |
| Mehrere | 2 (5,3) | 2 (3,8) |
| Ethnizität, n (%) ^a | | |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 32 (84,2) | 51 (98,1) |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch | 6 (15,8) | 1 (1,9) |

| Region, n (%) | | |
|---|-----------|-----------|
| Nord-Amerika | 22 (57,9) | 24 (46,2) |
| Europa | 10 (26,3) | 14 (26,9) |
| Rest der Welt | 6 (15,8) | 12 (23,1) |
| Japan | 0 | 2 (3,8) |
| Datenschnitt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020 Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. ^b Rest der Welt besteht aus allen anderen Regionen oder Ländern wie Australien und der Türkei Tag 1 ist das Datum der ersten Dosis von Vosoritid in Studie BMN 111-301 für den aktiven Arm; für den Placebo-Arm ist Tag 1 365 Tage vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments Vosoritid in Studie BMN 111-301. Es wird eine lineare Interpolation verwendet, um die Bewertung für den Studientag 1 im Placebo-Arm zu erhalten, wenn an diesem Tag keine Werte gemessen werden. Randomisierte Probanden der Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) sind eingeschlossen. Bewertungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht eingeschlossen, daher sind keine Bewertungen für diesen Probanden enthalten. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle d120q154.14.1.6.4.2 | | |

Tabelle 4-177: Baseline Charakteristika (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)

| Merkmal Variable | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|--|--|---|
| Tanner-Stadium, n (%) ^a | | |
| I | 33 (86,8) | 42 (80,8) |
| > I | 5 (13,2) | 10 (19,2) |
| Geschlecht und Tanner-Stadium, n (%) | | |
| Männlich Tanner-Stadium I | 20 (52,6) | 24 (46,2) |
| Weiblich Tanner-Stadium I | 13 (34,2) | 18 (34,6) |
| Weibliches Tanner-Stadium > I | 4 (10,5) | 7 (13,5) |
| Männliches Tanner-Stadium > I | 1 (2,6) | 3 (5,8) |
| Gewicht (kg) | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 23,61 (8,15) | 23,25 (8,25) |
| Median | 22,46 | 21,38 |
| 25.; 75. Perzentil | 18,61; 26,42 | 17,94; 26,15 |
| Min, Max | 13,7; 61,7 | 13,6; 53,0 |
| BMI (kg/m ²) | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 22,79 (5,95) | 22,26 (3,37) |
| Median | 21,96 | 21,84 |
| 25.; 75. Perzentil | 20,49; 24,31 | 20,10; 23,36 |
| Min, Max | 15,5; 54,6 | 17,7; 34,6 |
| Datenschnittpunkt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. | | |

^b Das Tanner-Stadium (I, >I) wird anhand des Tanner-Stadiums der Genitalien und der Brust bei Männern bzw. Frauen bestimmt. Für den Placebo-Arm wird das nächstgelegene Tanner-Stadium beiderseits von Tag 1 bewertet, und das höchste wird als Ausgangswert betrachtet.
Fehlende und nicht gemachte Antworten werden nicht zusammengefasst.
Tag 1 ist das Datum der ersten Dosis von Vosoritid in Studie BMN 111-301 für den aktiven Arm; für den Placebo-Arm ist Tag 1 365 Tage vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments Vosoritid in Studie BMN 111-301.
Es wird eine lineare Interpolation verwendet, um die Bewertung für den Studientag 1 im Placebo-Arm zu erhalten, wenn an diesem Tag keine Werte gemessen werden.
Randomisierte Probanden der Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) sind eingeschlossen.
Bewertungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht eingeschlossen, daher sind keine Bewertungen für diesen Probanden enthalten
Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle d120q154.14.1.7.4.2

Tabelle 4-178: Baseline Wachstumsmessungen (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)

| Messung des Wachstums (Einheit) | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid(N=52) |
|--|--|---|
| z-Score Körpergröße | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | -5,14 (1,04) | -5,00 (1,11) |
| Median | -5,09 | -5,00 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,90; -4,39 | -5,78; -4,34 |
| Min; Max | -7,8; -2,6 | -7,7; -1,1 |
| Stehhöhe (cm) | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 101,09 (8,72) | 100,87 (12,37) |
| Median | 100,71 | 99,30 |
| 25.; 75. Perzentil | 95,19; 108,35 | 91,07; 105,92 |
| Min; Max | 84,1; 114,9 | 80,1; 136,8 |
| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 2,00 (0,16) | 1,97 (0,20) |
| Median | 2,01 | 1,99 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,91; 2,12 | 1,88; 2,12 |
| Min; Max | 1,5; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Datenschnitt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung. Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Tag 1 ist das Datum der ersten Dosis von Vosoritid in Studie BMN 111-301 für den aktiven Arm; für den Placebo-Arm ist Tag 1 365 Tage vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments Vosoritid in Studie BMN 111-301. Es wird eine lineare Interpolation verwendet, um die Bewertung für den Studientag 1 im Placebo-Arm zu erhalten, wenn an diesem Tag keine Werte gemessen werden. Randomisierte Probanden der Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) sind eingeschlossen. Bewertungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht eingeschlossen, daher sind keine Bewertungen für diesen Probanden enthalten. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle d120q154.14.1.9.4.2 | | |

Analyse des ersten Jahres gegenüber dem zweiten Jahr der Behandlung

Im zweiten Behandlungsjahr in BMN 111-302 gab es keinen Unterschied in der Veränderung der Stehhöhe gegenüber Baseline zwischen der Placebo/Vosoritid- und der Vosoritid-Gruppe (LS Mean Veränderung: 5,47 [95% KI: 5,10; 5,84] für die Vosoritid-Gruppe und 5,74 [95% KI: 5,37; 6,12] für die Placebo/Vosoritid-Gruppe mit einer LS Mean Differenz von -0,27 [95% KI: -0,70; 0,15]; $p=0,2077$) (Tabelle 4-179). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der mit Vosoritid im ersten Behandlungsjahr beobachtete Effekt auf die Stehhöhe ähnlich ist wie der im zweiten Jahr beobachtete Effekt beim Vergleich der randomisierten Behandlungsarme.

Die Ergebnisse für die Analyse der Studienteilnehmer, die die Studie vollendet haben, waren vergleichbar mit den Analysen zum FAS mit imputierten Bewertungen der Körpergröße (Tabelle 4-180).

Tabelle 4-179: Stehhöhe im ersten und zweiten Jahr der Behandlung, ANCOVA (FAS, mit Imputation)

| | Placebo/Vosoritid (N=61) | Vosoritid (N=60) |
|--|--------------------------|------------------------|
| Baseline BMN 111-302c | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 106,87 (10,84) | 105,80 (12,03) |
| Median | 108,07 | 104,88 |
| Min, Max | 84,9; 134,0 | 85,5; 142,3 |
| Woche 52 BMN 111-302 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 112,56 (10,79) | 111,29 (12,11) |
| Median | 114,07 | 110,28 |
| Min; Max | 91,0; 139,3 | 90,4; 146,7 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 5,69 (1,43) | 5,49 (1,12) |
| Median | 5,57 | 5,58 |
| Min; Max | 0,5; 9,3 | 2,8; 8,0 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 5,74 (5,37; 6,12) | 5,47 (5,10; 5,84) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,27 (-0,70; 0,15) |
| P-Wert | | 0,2077 |
| ANCOVA, Analyse der Kovarianz; AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; SD, Standardabweichung; Max, Maximum; Min, Minimum; LS, kleinstes Quadrat; KI, Konfidenzintervall Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Die Modellterme umfassten stratum, definiert durch das Geschlecht und das Tanner-Stadium in Studie BMN 111-301, Behandlung, BMN 111-301 Alter an Baseline, BMN 111-301 Baseline AGV, BMN 111-301 Baseline Stehhöhe und BMN 111-301 Körpergröße z-Score. Fehlende Bewertungen werden imputiert ^a Die Differenz war Vosoritid / Vosoritid minus Placebo / Vosoritid. ^b Zweiseitiger p-Wert. ^c Die Modellterme beinhalteten die Schicht, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Ausgangsalter, BMN 111-301 Ausgangs-AGV und BMN 111-301 Ausgangs-Körpergrößen-Z-Score. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.1.2.2. und Tabelle 14.2.4.14 | | |

Tabelle 4-180: Stehhöhe in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (ANCOVA) (FAS, Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in Studie BMN 111-302)

| Stehhöhe (cm) | Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=54) | 15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|---|--|---|
| Baseline in BMN 111-302 | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 106,95 (10,70) | 106,57 (12,52) |
| Median | 108,40 | 105,55 |
| 25., 75. Perzentil | 98,93; 114,53 | 96,58; 112,42 |
| Min, Max | 84,9; 134,0 | 85,5; 142,3 |
| Woche 52 in BMN 111-302 | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 112,60 (10,57) | 112,18 (12,54) |
| Median | 114,18 | 111,08 |
| 25., 75. Perzentil | 104,67; 120,27 | 102,67; 118,65 |
| Min, Max | 91,0; 139,3 | 90,4; 146,7 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 5,65 (1,48) | 5,61 (1,09) |
| Median | 5,63 | 5,73 |
| 25., 75. Perzentil | 4,90; 6,63 | 4,80; 6,43 |
| Min, Max | 0,5; 9,3 | 3,1; 8,0 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 5,75 (5,36; 6,15) | 5,59 (5,19; 5,98) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,17 (-0,63; 0,29) |
| P-Wert | | 0,4745 |
| ^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid. ^b Zweiseitiger p-Wert. Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch Geschlecht und Tanner-Stadium in Studie BMN 111-301, Behandlung, BMN 111-301 Alter an Baseline, BMN 111-301 Baseline AGV, BMN 111-301 Baseline Stehhöhe und BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.4.12 | | |

4.4.2.6 z-Score Körpergröße

Der beobachtete positive Behandlungseffekt von Vosoritid auf den z-Score Körpergröße im Jahr 1 blieb bei kontinuierlicher Behandlung über 2 Jahre erhalten, verglichen mit dem z-Score Körpergröße der Probanden, die zu Placebo randomisiert wurden (LS Mean Differenz im Jahr 1: +0,23 Standardabweichung (SDS) [95% KI 0,12; 0,35, p = 0,0001] und LS im Jahr 2: +0,44 SDS [95% KI 0,25; 0,63, p<0,0001], beide Unterschiede zu Gunsten von Vosoritid) (Tabelle 4-181 und Tabelle 4-182).

Die unterstützenden Vergleichsanalysen mit Imputation, in denen das erste Behandlungsjahr mit dem zweiten Behandlungsjahr verglichen wurde, bestätigten die Beobachtung, dass der Effekt von Vosoritid auf den z-Score Körpergröße im zweiten Behandlungsjahr erhalten bleibt (LS Mean Differenz für die Veränderung von Baseline in Studie BMN 111-302 bis Woche 52 von Studie BMN 111 302 war -0,04 SDS (95% KI: -0,15; 0,07; mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,4328). Die Ergebnisse für die Analyse der Studienabsolventen waren auf dem FAS vergleichbar (Tabelle 4-184).

Tabelle 4-181: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz (durchschnittliche Statur Kinder) im Monat 12 (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)

| z-Score Körpergröße (Durchschnittliche Statur Kinder) | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|--|---|---|
| Baseline | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | -5,14 (1,04) | -5,00 (1,11) |
| Median | -5,09 | -5,00 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,90; -4,39 | -5,78; -4,34 |
| Min; Max | -7,8; -2,6 | -7,7; -1,1 |
| Monat 12 | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | -5,11 (1,02) | -4,75 (1,09) |
| Median | -5,17 | -4,65 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,60; -4,39 | -5,57; -4,15 |
| Min; Max | -7,9; -2,7 | -7,5; -1,1 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 0,03 (0,26) | 0,25 (0,32) |
| Median | 0,00 | 0,25 |
| 25.; 75. Perzentil | -0,13; 0,19 | 0,01; 0,49 |
| Min; Max | -0,6; 0,5 | -0,4; 1,0 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,01 (-0,11; 0,13) | 0,24 (0,14; 0,34) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | 0,23 (0,12; 0,35) |
| P-Wert | | 0,0001 |
| Datenschnitt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinster quadratischer Mittelwert; SD, Standardabweichung. ^a Differenz ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. ^b Zweiseitiger p-Wert. Fehlende Werte in Monat 12 wurden nicht korrigiert. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Die Modellterme umfassten Geschlecht*Baseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline Alter und Baseline z-Score Körpergröße (Kinder mit durchschnittlicher Statur). Z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Randomisierte Probanden in Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) wurden eingeschlossen. Bewertungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht eingeschlossen, daher sind keine Bewertungen für diesen Probanden enthalten. | | |

Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.2.1.4

Tabelle 4-182: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz (durchschnittliche Statur Kinder) im Monat 24 (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)

| z-Score Körpergröße (Durchschnittliche Statur Kinder) | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|---|---|---|
| Baseline | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | -5,14 (1,04) | -5,00 (1,11) |
| Median | -5,09 | -5,00 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,90; -4,39 | -5,78; -4,34 |
| Min; Max | -7,8; -2,6 | -7,7; -1,1 |
| Monat 24 | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | -5,10 (0,94) | -4,54 (1,12) |
| Median | -5,09 | -4,45 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,70; -4,47 | -5,27; -3,92 |
| Min; Max | -7,6; -2,8 | -7,3; -1,4 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 38 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 0,04 (0,43) | 0,45 (0,56) |
| Median | 0,06 | 0,50 |
| 25.; 75. Perzentil | -0,29; 0,25 | 0,07; 0,87 |
| Min; Max | -0,9; 0,9 | -1,0; 1,7 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,00 (-0,20; 0,19) | 0,44 (0,27; 0,60) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | 0,44 (0,25; 0,63) |
| P-Wert | | <0,0001 |
| Datenschnitt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020 KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinster quadratischer Mittelwert; SD, Standardabweichung. ^a Differenz ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. ^b Zweiseitiger p-Wert. Fehlende Werte in Monat 24 wurden nicht korrigiert. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Die Modellterme umfassten Geschlecht*Baseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline Alter und Baseline z-Score Körpergröße (Kinder mit durchschnittlicher Statur). Z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Randomisierte Probanden in Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) wurden eingeschlossen. Bewertungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht eingeschlossen, daher sind keine Bewertungen für diesen Probanden enthalten Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.2.1.31 | | |

Tabelle 4-183: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301)

| z-Score Körpergröße (Durchschnittliche Statur Kinder) | Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|---|--|
| Baseline in BMN 111-302 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | -5,14 (1,09) | -4,89 (1,09) |
| Median | -5,11 | -4,85 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,75; -4,47 | -5,62; -4,22 |
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,5; -1,1 |
| Woche 52 in BMN 111-302 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | -4,90 (1,12) | -4,69 (1,12) |
| Median | -4,94 | -4,59 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,57; -4,14 | -5,41; -3,98 |
| Min; Max | -7,5; -2,6 | -7,3; -1,4 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 0,24 (0,34) | 0,20 (0,33) |
| Median | 0,25 | 0,25 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,08; 0,46 | -0,04; 0,42 |
| Min; Max | -0,4; 1,1 | -0,6; 0,8 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,19 (0,09; 0,28) | 0,14 (0,05; 0,24) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,04 (-0,15; 0,07) |
| P-Wert | | 0,4328 |
| ^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid. ^b Zweiseitiger p-Wert. Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV und BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße. Die Z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Fehlende Bewertungen werden imputiert. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.2.14 | | |

Tabelle 4-184: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von Baseline BMN 111-302 mit Baseline-Kovariaten BMN 111-301 (FAS, Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in BMN 111-302)

| z-Score Körpergröße (Durchschnittliche Statur Kinder) | Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=54) | 15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=52) |
|--|---|--|
| Baseline in BMN 111-302 | | |
| n | 54 | 52 |

| | | |
|--|----------------------|------------------------|
| Mittelwert (SD) | -5,13 (1,09) | -4,76 (1,09) |
| Median | -5,09 | -4,65 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,65; -4,47 | -5,57; -4,15 |
| Min; Max | -7,8; -2,8 | -7,5; -1,1 |
| Woche 52 in BMN 111-302 | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | -4,89 (1,13) | -4,55 (1,13) |
| Median | -4,85 | -4,45 |
| 25.; 75. Perzentil | -5,63; -4,14 | -5,27; -3,92 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 54 | 52 |
| Mittelwert (SD) | 0,24 (0,34) | 0,21 (0,33) |
| Median | 0,24 | 0,25 |
| 25.; 75. Perzentil | 0,03; 0,46 | -0,04; 0,44 |
| Min; Max | -0,4; 1,1 | -0,6; 0,8 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | 0,19 (0,09; 0,29) | 0,14 (0,04; 0,24) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,05 (-0,16; 0,07) |
| P-Wert | | 0,4400 |
| ^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid. ^b Zweiseitiger p-Wert. Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV und BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße. Die Z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.2.12 | | |

4.4.2.7 Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Es gab keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment. Die Daten zeigen einen Trend zu einer Verbesserung der Körperproportionen im Vosoritid-Arm bis zum Jahr 2 im Vergleich zu den Probanden im Placebo-Arm (Jahr 1 LS Mean Differenz: -0,01 [95% KI -0,06; 0,03, p = 0,6203] und Jahr 2 LS Mean Differenz: -0,05 [95% KI 0,09, 0,01, p = 0,0214] zu Gunsten von Vosoritid; Tabelle 4-185 und Tabelle 4-186).

Die unterstützenden vergleichenden Analysen mit Imputation, in denen der Behandlungseffekt im ersten Jahr mit dem im zweiten Jahr verglichen wurde, zeigten keinen Unterschied (LS Mean Differenz für die Veränderung von Baseline in Studie BMN 111-302 bis Woche 52 war -0,01 [95% KI: -0,05; 0,02; mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,4003]; Tabelle 4-187). Die Ergebnisse der Analyse der Studienabsolventen (basierend auf FAS) waren vergleichbar (Tabelle 4-188).

Tabelle 4-185: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Monat 12 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24)

| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=45) |
|--|--|---|
| Baseline | | |
| n | 38 | 45 |
| Mittelwert (SD) | 2,00 (0,16) | 1,97 (0,20) |
| Median | 2,01 | 2,01 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,91; 2,12 | 1,89; 2,10 |
| Min; Max | 1,5; 2,4 | 1,3; 2,2 |
| Monat 12 | | |
| n | 38 | 45 |
| Mittelwert (SD) | 1,97 (0,17) | 1,94 (0,21) |
| Median | 1,98 | 1,96 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,89; 2,07 | 1,84; 2,06 |
| Min; Max | 1,5; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 38 | 45 |
| Mittelwert (SD) | -0,03 (0,10) | -0,03 (0,12) |
| Median | -0,02 | -0,05 |
| 25.; 75. Perzentil | -0,08; 0,01 | -0,10; 0,00 |
| Min; Max | -0,4; 0,3 | -0,2; 0,6 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,01 (-0,06; 0,04) | -0,03 (-0,07; 0,02) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,01 (-0,06; 0,04) |
| P-Wert | | 0,6755 |
| Datenschnittpunkt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinster quadratischer Mittelwert; SD, Standardabweichung. ^a Differenz ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. ^b Zweiseitiger p-Wert. Fehlende Werte in Monat 12 wurden nicht korrigiert. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Geschlecht*Baseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline-Alter, Baseline z-Score Körpergröße (Kinder mit durchschnittlicher Statur) und Baseline-Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Randomisierte Probanden aus den Studien BMN 111-301, mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten (Sitz- und Stehhöhe) zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo/Vorbehandlung (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) werden eingeschlossen. Beurteilungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht enthalten, daher sind keine Beurteilungen für diesen Probanden enthalten. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.2.1.12b | | |

Tabelle 4-186: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, im Monat 24 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24)

| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment | BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38) | BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=45) |
|---|--|---|
| Baseline | | |
| n | 38 | 45 |
| Mittelwert (SD) | 2,00 (0,16) | 1,97 (0,20) |
| Median | 2,01 | 2,01 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,91; 2,12 | 1,89; 2,10 |
| Min; Max | 1,5; 2,4 | 1,3; 2,2 |
| Monat 24 | | |
| n | 38 | 45 |
| Mittelwert (SD) | 1,95 (0,15) | 1,88 (0,21) |
| Median | 1,96 | 1,88 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,88; 2,07 | 1,79; 2,01 |
| Min; Max | 1,6; 2,2 | 1,3; 2,3 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 38 | 45 |
| Mittelwert (SD) | -0,05 (0,09) | -0,09 (0,11) |
| Median | -0,04 | -0,10 |
| 25.; 75. Perzentil | -0,08; 0,01 | -0,17; -0,02 |
| Min; Max | -0,4; 0,1 | -0,3; 0,1 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,02 (-0,07; 0,02) | -0,07 (-0,11; -0,04) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,05 (-0,09; -0,01) |
| P-Wert | | 0,0214 |
| <p>Datenschnittpunkt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinster quadratischer Mittelwert; SD, Standardabweichung. ^a Differenz ist 15 ug/kg Vosoritid 111 minus Placebo. ^b Zweiseitiger p-Wert. Fehlende Werte in Monat 24 wurden nicht korrigiert. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Geschlecht*Basseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline-Alter, Baseline z-Score Körpergröße (Kinder mit durchschnittlicher Statur) und Baseline-Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. Die Z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Randomisierte Probanden aus den Studien BMN 111-301, mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten (Sitz- und Stehhöhe) zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo/Vorbehandlung (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) werden eingeschlossen. Beurteilungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht enthalten, daher sind keine Beurteilungen für diesen Probanden enthalten. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.2.1.32b</p> | | |

Tabelle 4-187: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301)

| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegmenten | Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=61) | 15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=60) |
|---|---|--|
| Baseline in BMN 111-302 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 1,98 (0,18) | 1,95 (0,20) |
| Median | 1,96 | 1,97 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,86; 2,10 | 1,86; 2,07 |
| Min; Max | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Woche 52 in BMN 111-302 | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | 1,95 (0,18) | 1,90 (0,21) |
| Median | 1,95 | 1,88 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,80; 2,07 | 1,80; 2,02 |
| Min; Max | 1,6; 2,4 | 1,3; 2,3 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 61 | 60 |
| Mittelwert (SD) | -0,03 (0,08) | -0,05 (0,12) |
| Median | -0,02 | -0,04 |
| 25.; 75. Perzentil | -0,06; 0,02 | -0,12; 0,01 |
| Min; Max | -0,4; 0,1 | -0,7; 0,2 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,04 (-0,07; -0,01) | -0,05 (-0,08; -0,02) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,01 (-0,05; 0,02) |
| P-Wert | | 0,4003 |
| ^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid. ^b Zweiseitiger p-Wert. Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV, BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße und BMN 111-301 Baseline Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen werden imputiert. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.3.14 | | |

Tabelle 4-188: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS, Probanden mit einer Bewertung der Steh- und Sitzhöhe in Woche 52 in BMN 111-302)

| Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegmenten | Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=47) | 15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=45) |
|--|--|---|
| Baseline in BMN 111-302 | | |
| n | 47 | 45 |

| | | |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Mittelwert (SD) | 1,98 (0,17) | 1,94 (0,21) |
| Median | 1,96 | 1,96 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,86; 2,11 | 1,84; 2,06 |
| Min; Max | 1,6; 2,3 | 1,3; 2,3 |
| Woche 52 in BMN 111-302 | | |
| n | 47 | 45 |
| Mittelwert (SD) | 1,95 (0,17) | 1,88 (0,21) |
| Median | 1,95 | 1,88 |
| 25.; 75. Perzentil | 1,80; 2,07 | 1,79; 2,01 |
| Min; Max | 1,6; 2,3 | 1,3; 2,3 |
| Änderung zu Baseline | | |
| n | 47 | 45 |
| Mittelwert (SD) | -0,03 (0,08) | -0,06 (0,13) |
| Median | -0,02 | -0,04 |
| 25.; 75. Perzentil | -0,07; 0,02 | -0,10; 0,00 |
| Min; Max | -0,4; 0,1 | -0,7; 0,2 |
| LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) | -0,04 (-0,08; -0,01) | -0,06 (-0,10; -0,03) |
| Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a | | -0,02 (-0,06; 0,02) |
| P-Wert | | 0,2519 |
| ^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid. ^b Zweiseitiger p-Wert. Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302. Die LS-Mittelwerte und die Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV, BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße und BMN 111-301 Baseline Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert. Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 14.2.3.12 | | |

4.4.2.8 Knochenalter

Die Bewertung des Knochenalters mit der Greulich- und Pyle-Atlas-Methode zeigte keine abnorme Beschleunigung der Skelettreife bei fortgesetzter Vosoritid-Anwendung [79].

4.4.2.9 Langzeit-Behandlungseffekt und Auswirkung auf die Endgröße im Erwachsenenalter

4.4.2.9.1 Langzeit-Behandlungseffekt in der Phase-2 Studie

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. November 2020 setzten 19/30 Probanden die Behandlung in BMN 111-205 fort (2 Probanden in BMN 111-202 Kohorte 1, 3 Probanden in BMN 111-202 Kohorte 2, 6 Probanden in BMN 111-202 Kohorte 3 und 8 Probanden in BMN 111-202 Kohorte 4).

Kohorte 3 erhielt 15 µg/kg für eine mittlere (SD) Dauer von 65,72 (12,24) Monaten (maximale Behandlungsdauer von 73,4 Monaten), und Kohorte 4 erhielt 30 µg/kg für 62,68 (0,89) Monate (maximale Behandlungsdauer 64,2 Monate).

Probanden in den Kohorten 1 und 2 wurden auf eine Dosis von 15 µg/kg titriert, nachdem sie in BMN 111-202 subtherapeutische Dosen (2,5 µg/kg oder 7,5 µg/kg) erhalten hatten. Probanden in Kohorte 1 haben eine Behandlung von 15 µg/kg für eine mittlere (SD) Dauer von 54,49 (13,88) Monaten erhalten (Bereich: 33,6 bis 68,0 Monate), 2,5 µg/kg für 10,76 (1,05) Monate (Bereich: 9,9 bis 12,2 Monate), und 7,5 µg/kg für 2,74 (0,98) Monate (Bereich: 1,9 bis 4,6 Monate). Probanden in Kohorte 2 wurden mit 15 µg/kg für eine mittlere (SD) Dauer von 63,40 (5,63) Monaten (Bereich: 54,9 bis 67,8) und mit 7,5 µg/kg für 9,08 (1,54) Monate (Bereich: 8,0 bis 11,9 Monate) behandelt.

Der Wachstumsverlauf jedes Probanden wird in individuellen Wachstumsdiagrammen dargestellt. Zusätzlich werden Box-Plots für individuelle Probandengrößen, die sich auf geschlechts- und altersangepasste Größenverteilungen aus der AchNH-Studie beziehen, dargestellt [3].

Die aktualisierten individuellen Wachstumskurven bestätigten die anhaltende Beschleunigung des Wachstums bei den meisten mit Vosoritid behandelten Probanden, was durch die Veränderung des Verlaufs der Wachstumskurven in Richtung der Referenzgrößenverteilung von Kindern mit durchschnittlicher Statur veranschaulicht wird.

Kohorten 1, 2 und 3

Eine Übersicht über Alter, Größe und Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der n=20 Probanden in den Kohorten 1, 2 und 3 mit mindestens 5-Jahres-Follow-up zum Zeitpunkt des Datenschnitts sowie deren Baseline-Werte ist in Tabelle 4-189 dargestellt; Probanden, die FAH erreicht haben, sind innerhalb der Tabelle markiert.

Als Referenz betrug die mittlere (SD) Größe für unbehandelte männliche Probanden im Alter von 16 Jahren 124,9 (8,80) cm und für weibliche 120,4 (5,84) cm.

In Studie BMN 111-205 hatten 4 Probanden die im Protokoll definierten Kriterien für near-final adult height (NFAH) erfüllt und brachen die Studie ab. NFAH ist definiert als eine Kombination aus Wachstumsplattenfusion, wie sie durch Bildgebung des distalen Femurs und der proximalen Tibia beurteilt wird, und einer Abnahme der AGV über mindestens einen 6-Monats-Zeitraum auf <1,5 cm/Jahr. Darüber hinaus erreichten drei Probanden zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein Alter von 16 Jahren, erfüllten aber nicht die Kriterien für NFAH. Um den inkrementellen Größengewinn bei diesen 7 Probanden zu bewerten, der auf die Vosoritid-Behandlung zurückgeführt werden kann, wurden die Größen dieser Probanden auf geschlechts- und altersgleiche Größenverteilungen von unbehandelten

ACH-Probanden aus der AchNH-Studie bezogen und sind in Boxplots in Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57 dargestellt. Der rote Punkt repräsentiert die individuelle Stehhöhe der mit Vosoritid behandelten Probanden von Studie BMN 111-205, während die Box- und Whisker-Plots die Stehhöhe der alters- und geschlechtsgleichen unbehandelten Kinder mit ACH darstellen.

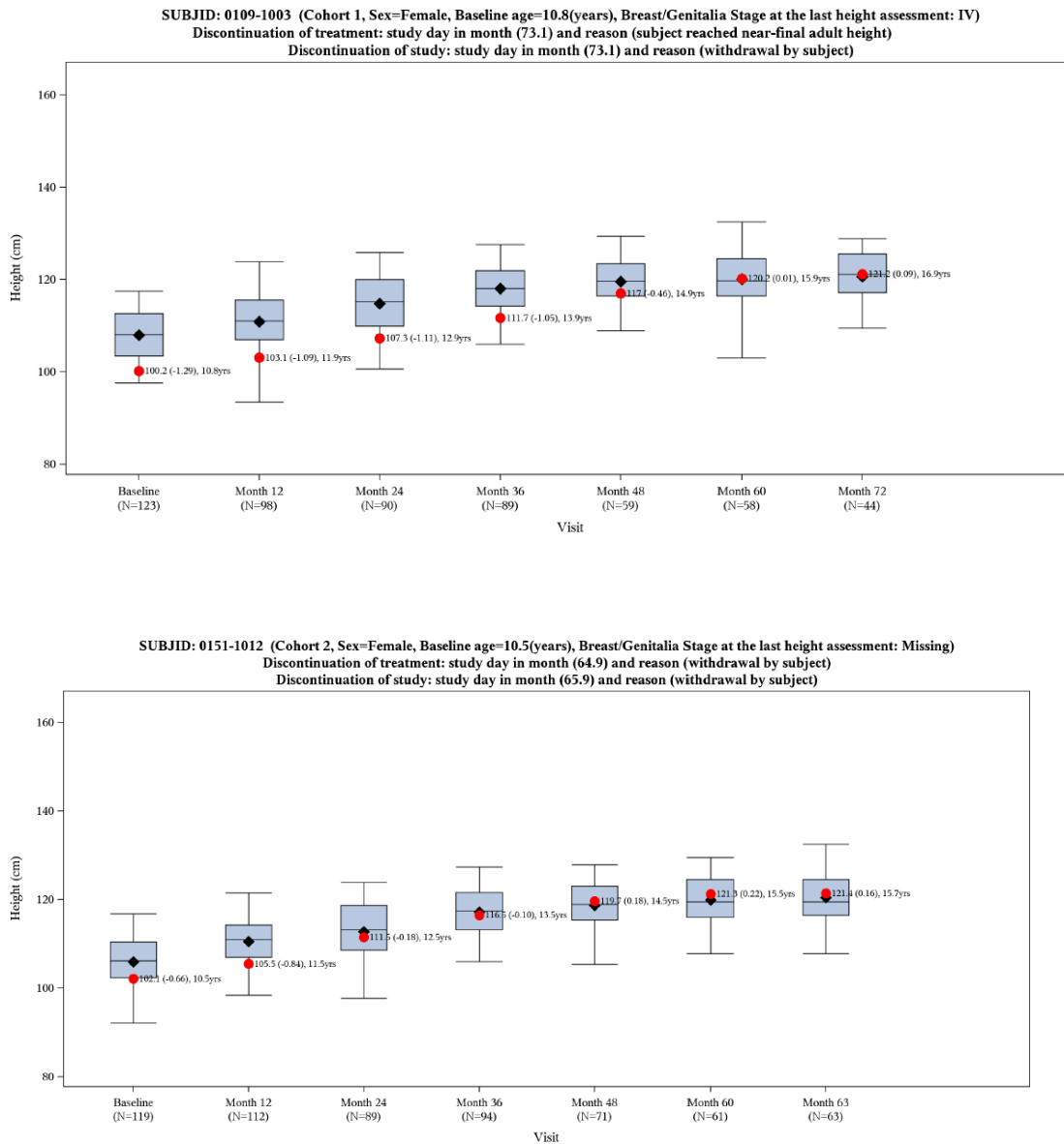
Zu Beginn der Vosoritid-Behandlung hatten 3/7 Probanden eine Stehhöhe unterhalb des Mittelwerts der alters- und geschlechtsgleichen unbehandelten Population aus der AchNH-Studie. Zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Messung lag die Stehhöhe für diese Teilnehmer beim oder über dem Mittelwert der alters- und geschlechtsgleichen unbehandelten Population. Bei den anderen 4 Probanden, deren Stehhöhe zu Studienbeginn entweder auf dem Mittelwert oder über dem Mittelwert der alters- und geschlechtsgleichen unbehandelten Population lag, wurde ein ähnlicher Effekt beobachtet. Bei der letzten verfügbaren Messung lag ihre Stehhöhe über der 75. Perzentile (obere Grenze der Box) oder über der 97,5 Perzentile. Diese Daten illustrieren eine konsistente und deutliche Verbesserung des Wachstumsmusters während der Langzeitbehandlung; dies wird durch ihre jährlichen Größenbeurteilungen belegt, die im Laufe der Zeit die Perzentile der alters- und geschlechtsgleichen unbehandelten Größenverteilungen überschreiten.

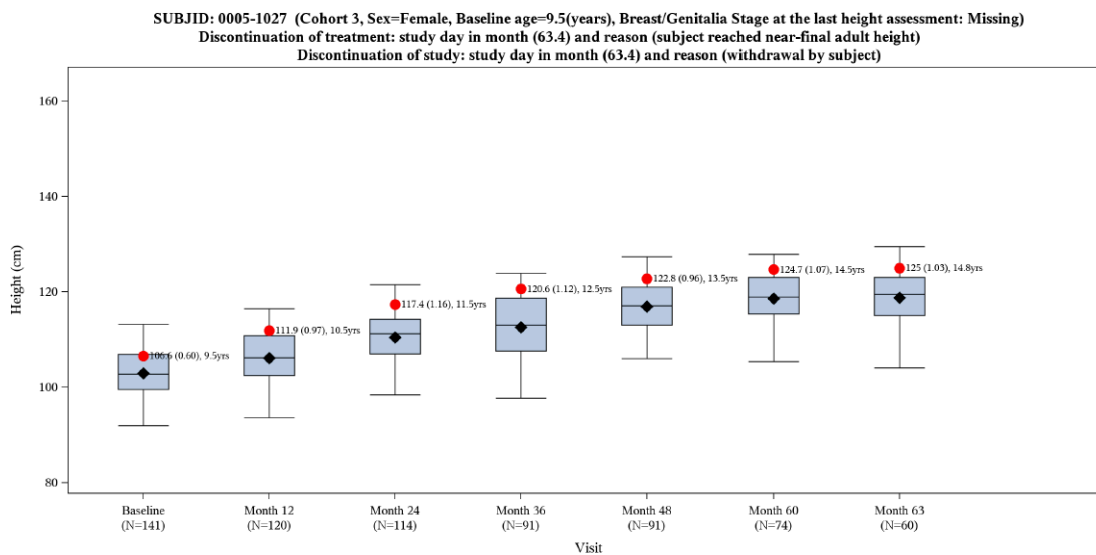
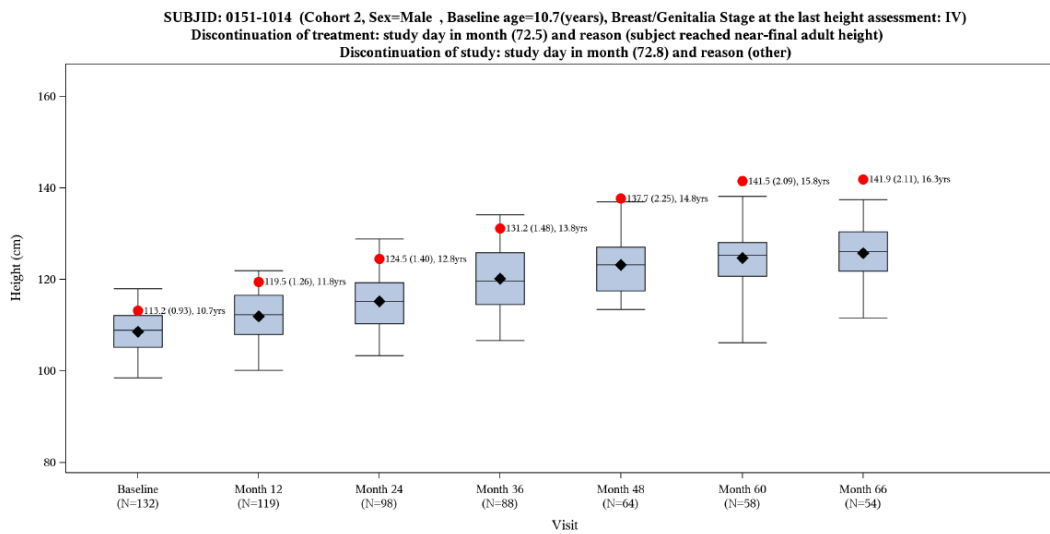
Tabelle 4-189: Übersicht über Alter, Größe und Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für Probanden der Kohorten 1, 2 und 3 (Studie BMN 111-205)

| Kohorte | Sex | BL Alter (Jahr) | BL AGV (cm/Jahr) | Alter bei der letzten Größenmessung (Jahr) | Größe bei der letzten Größenmessung (cm) | AGV bei der letzten Größenmessung (cm/Jahr) | Follow up (Jahr) |
|---------|-----|-----------------|------------------|--|--|---|------------------|
| 1 | M | 7,76 | 4,01 | 13,95 | 117,35 | 3,14 | 6,2* |
| 1 | M | 7,42 | 3,71 | 14,01 | 123,7 | 5,97 | 6,59 |
| 1 | F | 7,36 | 4,98 | 14,24 | 128,5 | 3,29 | 6,89 |
| 1 | F | 10,8 | 1,81 | 16,86 | 121,2 | 3,21 | 6,06*# |
| 2 | M | 10,58 | 3,27 | 17,07 | 133,55 | 5,85 | 6,49* |
| 2 | F | 6,9 | 2,05 | 13,17 | 120,55 | 4,40 | 6,27 |

| | | | | | | | |
|---|---|-------|------|-------|--------|------|--------|
| 2 | M | 6,04 | 2,47 | 12,35 | 129,25 | 4,77 | 6,32 |
| 2 | F | 10,47 | 2,88 | 15,72 | 121,35 | 1,16 | 5,26*# |
| 2 | M | 10,68 | 3,54 | 16,28 | 141,9 | 3,81 | 5,6*# |
| 2 | M | 5,94 | 5,08 | 12,14 | 125,3 | 7,63 | 6,2 |
| 3 | F | 8,41 | 5,98 | 14,42 | 132,8 | 2,35 | 6,01 |
| 3 | F | 9,46 | 2,62 | 14,75 | 125 | 0,97 | 5,3*# |
| 3 | M | 10,6 | 1,59 | 16,18 | 134,8 | 6,74 | 5,58 |
| 3 | F | 8,34 | 3,65 | 13,52 | 130,1 | 3,36 | 5,18* |
| 3 | F | 6,24 | 4,22 | 12,3 | 131,25 | 6,39 | 6,06 |
| 3 | M | 8,33 | 2,91 | 14,43 | 119,55 | 3,73 | 6,11 |
| 3 | M | 7,94 | 4,93 | 13,74 | 135,2 | 5,46 | 5,8** |
| 3 | F | 7,9 | 5,23 | 13,95 | 136,6 | 3,90 | 6,05 |
| 3 | M | 11,06 | 3,67 | 17,28 | 161,55 | 5,17 | 6,22** |
| 3 | F | 6,63 | 5,60 | 12,67 | 135,6 | 3,98 | 6,04 |

Abbildung 4-45: Box Plots der Stehhöhe für Probanden, die NFAH erreicht haben





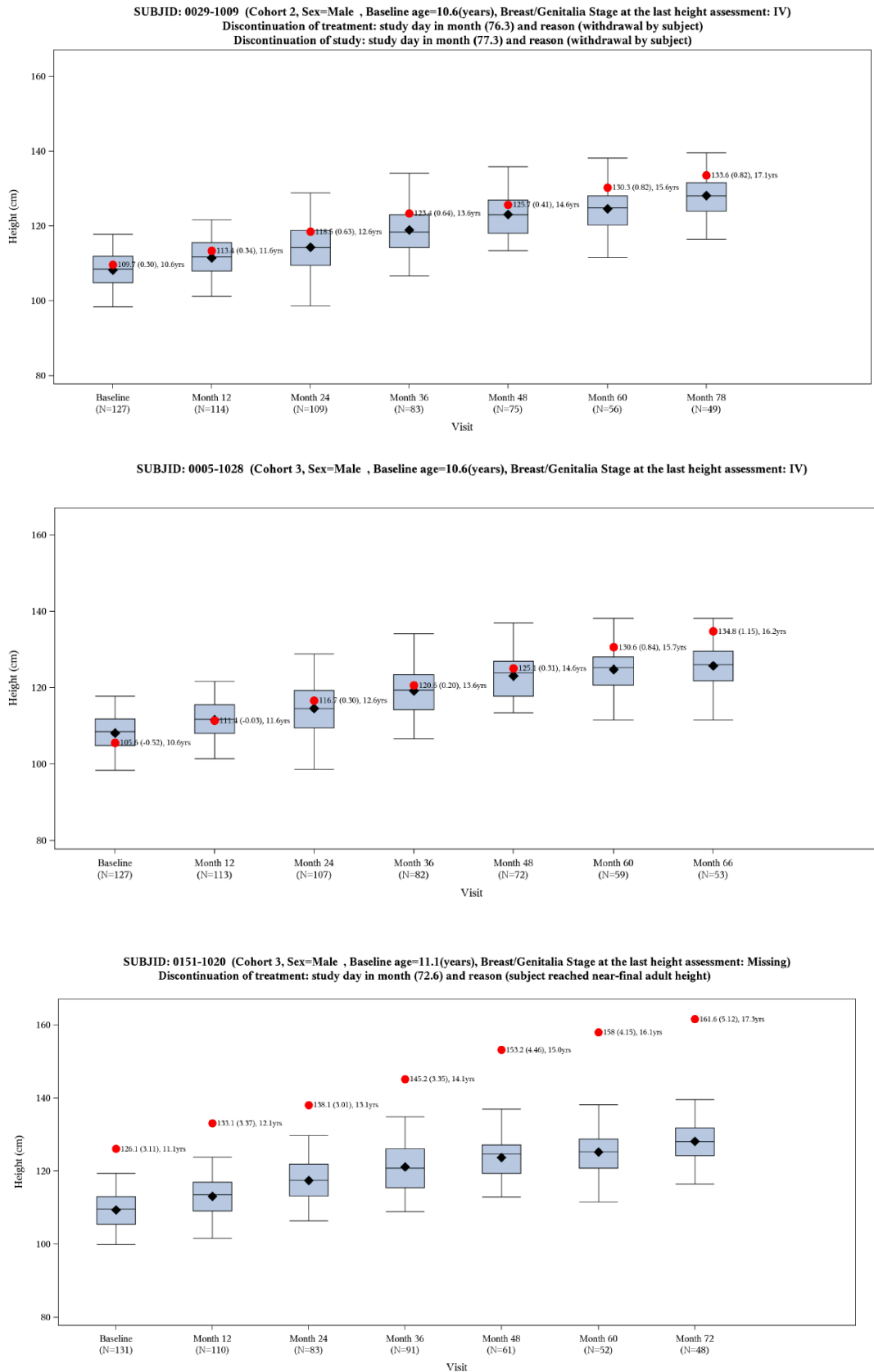
Der Boxplot zeigt die 25. und 75. Perzentile (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mittelwert (Rautensymbol) und die 2,5. und 97,5. Perzentile (Whisker) aus der AchNH-Studie.

Probanden aus AchNH wurden nach Geschlecht und Alter \pm 6 Monate für BMN 111-205 Probanden gemacht.

Die roten Punkte stellen die Körpergröße für alle Probanden in Studie BMN 111-205 dar. Die Zahlen neben den roten Punkten sind die Größe des aktiven Probanden bei diesem Besuch, die Anzahl der Standardabweichung von der mittleren Größe der angepassten AchNH-Probanden und das Alter bei diesem Besuch in der Reihenfolge.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 4.2.1.1. und Abbildung 14.2.5.5.1a

Abbildung 4-46: Box Plots der Stehhöhe für Probanden im Alter ≥ 16 Jahre



Der Boxplot zeigt die 25. und 75. Perzentile (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mittelwert (Rautensymbol) und die 2,5. und 97,5. Perzentile (Whisker) aus der AchNH-Studie.

Probanden aus AchNH wurden nach Geschlecht und Alter \pm 6 Monate für BMN 111-205 Probanden gematcht.

Die roten Punkte stellen die Körpergröße für alle Probanden in Studie BMN 111-205 dar. Die Zahlen neben den roten Punkten sind die Größe des aktiven Probanden bei diesem Besuch, die Anzahl der Standardabweichung von der mittleren Größe der angepassten AchNH-Probanden und das Alter bei diesem Besuch in der Reihenfolge.

Quelle: Efficacy Update Report, Abbildung 4.2.1.2. und Abbildung 14.2.5.5.1a

4.4.2.9.2 Auswirkung auf die Endgröße (FAH) bei Erwachsenen

Der potenzielle Einfluss der Vosoritid-Behandlung auf die final adult height (FAH) wurde für die 20 Probanden aus den Kohorten 1, 2 und 3 geschätzt, deren Körpergröße im Alter von 16 Jahren durch Extrapolation unter verschiedenen Annahmen bestimmt wurde. Die Größendaten wurden von der letzten Größenmessung bis zum Erreichen des 16. Lebensjahres extrapoliert. Für Probanden, die die NFAH erreicht hatten, waren keine Extrapolationen notwendig. Für Probanden, die mindestens 16 Jahre alt waren, wurde eine lineare Interpolation durchgeführt, um die genaue Größe im Alter von 16 Jahren zu bestimmen.

Unter der Worst-Case-Annahme, dass die Probanden nicht mehr wachsen (LOCF), ergab sich ein mittlerer Unterschied von 11,57 cm zwischen den Probanden der Vosoritid-Gruppe aus Kohorte 3 und der externen Kontrolle. Dies sind 2,86 cm mehr als die ursprüngliche LOCF-Analyse, die im ursprünglichen Zulassungsantrag an die FDA vorgelegt wurde (Tabelle 4-190).

Die Ergebnisse der Extrapolationen bei Probanden in den Kohorten 1, 2 und 3 ergaben im ungünstigsten Fall, in dem die Probanden nicht mehr wuchsen (LOCF), einen mittleren Unterschied von 7,21 cm zwischen den Probanden in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zur externen Kontrolle. Dies war 2,83 cm mehr als der ursprünglich angegebene LOCF (

Tabelle 4-191). Zu beachten ist, dass Probanden in den Kohorten 1 und 2 in BMN 111-202 Vosoritid in subtherapeutischen Dosen erhielten, bevor sie auf die 15 μ g/kg-Dosis umgestellt wurden.

Tabelle 4-190: Zusammenfassung der extrapolierten nahezu endgültigen Erwachsenengröße im Alter von 16 Jahren (Analysepopulation: BMN 111-202/BMN 111-205 Kohorte 3 und primäre NH-Beschreibungspopulation)

| | Basierend auf aktualisierten Daten (Stichtag 30. November 2020) | | Basierend auf FDA Zulassungsantrags- Daten (Stichtag 20. November 2019) | |
|--|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | Externe Kontrolle (N = 72) | Vosoritid ^b (N = 10) | Externe Kontrolle (N = 72) | Vosoritid ^b (N = 10) |
| LS Mean basierend auf aktiver AGV (95% KI) | 122,69 (120,79; 124,58) | 141,70 (136,60; 146,80) | 122,69 (120,78; 124,59) | 142,86 (137,73; 147,98) |
| LS-Mean Differenz basierend auf aktiver AGV (95% KI) | 19,01 (13,57; 24,46) | | 20,17 (14,70; 25,64) | |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

| | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| LS Mean basierend auf 50% der aktiven AGV (95% KI) | 122,68 (120,84; 124,52) | 137,97 (133,03; 142,91) | 122,68 (120,84, 124,53) | 137,12 (132,16, 142,08) |
| LS Mean Differenz basierend auf 50% der aktiven AGV (95% KI) | 15,29 (10,01; 20,57) | | 14,44 (9,14; 19,73) | |
| LS Mean basierend auf Baseline AGV (95% KI) | 122,69 (120,79; 124,59) | 142,09 (136,98; 147,19) | 122,69 (120,78, 124,60) | 142,49 (137,35, 147,63) |
| LS Mean Differenz basierend auf Baseline AGV (95% KI) | 19,40 (13,95; 24,85) | | 19,80 (14,31; 25,29) | |
| LS Mean basierend auf 50% der Baseline AGV (95% KI) | 122,68 (120,84; 124,53) | 138,16 (133,20; 143,13) | 122,68 (120,83, 124,54) | 136,94 (131,95, 141,92) |
| LS Mean Differenz basierend auf 50% der Baseline AGV (95% KI) | 15,48 (10,19; 20,78) | | 14,25 (8,93; 19,58) | |
| LS-Mean basierend auf NH AGV (95% KI) | 122,68 (120,87; 124,48) | 137,75 (132,90; 142,60) | 122,67 (120,88, 124,47) | 136,97 (132,14, 141,80) |
| LS Mean Differenz basierend auf NH AGV (95% KI) | 15,08 (9,90; 20,25) | | 14,29 (9,14; 19,45) | |
| LS Mean basierend auf 50 % der NH AGV (95% KI) | 122,68 (120,87; 124,49) | 136,00 (131,13; 140,87) | 122,68 (120,86, 124,49) | 134,18 (129,29, 139,06) |
| LS Mean Differenz basierend auf 50% von NH AGV (95% KI) | 13,32 (8,12; 18,52) | | 11,50 (6,29; 16,71) | |
| LS Mean basierend auf der letzten Größe beobachtet (LOCF) (95% KI) | 122,68 (120,85; 124,50) | 134,24 (129,33; 139,15) | 122,68 (120,82, 124,53) | 131,38 (126,40, 136,37) |
| LS Mean Differenz basierend auf der letzten beobachteten Größe (LOCF) (95% KI) | 11,57 (6,32; 16,81) | | 8,71 (3,39; 14,03) | |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; KI, Konfidenzintervall; LOCF, last observation carried forward; LS, kleinste Quadrate; NH, natürlicher Verlauf [natural history].</p> <p>Die Ergebnisse basieren auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten von Behandlung und Geschlecht.</p> <p>Für Probanden, die älter als 16 Jahre waren, wurde die im Alter von 16 Jahren interpolierte Größenmessung beibehalten.</p> <p>Für Probanden, die laut Protokoll fast die endgültige Erwachsenengröße erreicht hatten und noch nicht 16 Jahre alt waren, wurde ihre letzte Größenmessung beibehalten.</p> <p>a Der AchNH-Kontrollarm umfasst eine Untergruppe von Probanden aus der AchNH-Deskriptionsanalysepopulation, die im Alter von 16 Jahren eine Größenbestimmung hatten</p> <p>b Aktiver Behandlungsarm umfasst alle Probanden in Studie BMN 111-202 Kohorte 3 (15 µg/kg Vosoritid), die in Studie BMN 111- 205 mit einer Gesamtbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren fortgesetzt wurden</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.2.2.1. und Tabelle 161.5.1 und Tabelle 5.1 im NH-Bericht (Initial NDA, Modul 5.3.5.4).</p> | | | | |

Tabelle 4-191: Zusammenfassung der extrapolierten nahezu endgültigen Erwachsenengröße im Alter von 16 Jahren (Analysepopulation: BMN 111-202/BMN 111-205 Kohorte 1, 2, 3 und primäre NH-Beschreibungspopulation)

| | Basierend auf aktualisierten Daten (Stichtag 30. November 2020) | | Basierend auf FDA-Zulassungsantrags- Daten (Stichtag 20. November 2019) | |
|--|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | Externe Kontrolle (N = 72) | Vosoritid ^b (N = 20) | Externe Kontrolle (N = 72) | Vosoritid ^b (N = 20) |
| LS Mean basierend auf aktiver AGV (95% KI) | 122,68 (120,70; 124,66) | 137,82 (134,05; 141,58) | 122,69 (120,71, 124,66) | 138,25 (134,51, 142,00) |
| LS Mean Differenz basierend auf aktiver AGV (95% KI) | 15,14 (10,88; 19,39) | | 15,57 (11,33; 19,80) | |
| LS Mean basierend auf 50% der aktiven AGV (95% KI) | 122,68 (120,82; 124,54) | 133,85 (130,32; 137,38) | 122,68 (120,82, 124,55) | 132,66 (129,11, 136,20) |
| LS Men Differenz basierend auf 50% der aktiven AGV (95% KI) | 11,17 (7,18; 15,17) | | 9,97 (5,97; 13,98) | |
| LS Mean basierend auf Baseline AGV (95% KI) | 122,69 (120,72; 124,65) | 136,79 (133,06; 140,51) | 122,69 (120,70, 124,68) | 136,69 (132,92, 140,46) |
| LS Mean Differenz basierend auf Baseline AGV (95% KI) | 14,10 (9,89; 18,31) | | 14,00 (9,74; 18,26) | |
| LS Mean basierend auf 50% der Baseline AGV (95% KI) | 122,68 (120,81; 124,56) | 133,34 (129,78; 136,90) | 122,69 (120,79, 124,58) | 131,88 (128,28, 135,47) |
| LS Mean Differenz basierend auf 50% der Baseline AGV (95% KI) | 10,65 (6,63; 14,68) | | 9,19 (5,13; 13,25) | |
| LS-Mean basierend auf NH AGV (95% KI) | 122,67 (120,85; 124,49) | 134,37 (130,92; 137,82) | 122,67 (120,87, 124,47) | 133,55 (130,13, 136,96) |
| LS Mean Differenz basierend auf NH AGV (95% KI) | 11,70 (7,80; 15,60) | | 10,88 (7,02; 14,74) | |
| LS Mean basierend auf 50 % der NH AGV (95% KI) | 122,67 (120,86; 124,49) | 132,13 (128,69; 135,57) | 122,68 (120,86, 124,49) | 130,30 (126,85, 133,75) |

| | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| LS Mean Differenz basierend auf 50% von NH AGV (95% KI) | 9,45 (5,56; 13,35) | | 7,63 (3,73; 11,53) | |
| LS Mean basierend auf der letzten beobachteten Größe (LOCF) (95% KI) | 122,68 (120,83; 124,53) | 129,89 (126,38; 133,40) | 122,68 (120,78; 124,58) | 127,06 (123,46; 130,66) |
| LS Mean Differenz basierend auf der letzten beobachteten Größe (LOCF) (95% KI) | 7,21 (3,24; 11,17) | | 4,38 (0,31; 8,45) | |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; KI, Konfidenzintervall; NH, natürlicher Verlauf [natural history].</p> <p>Die Ergebnisse basieren auf einem ANCOVA-Modell mit festen Effekten von Behandlung und Geschlecht</p> <p>Für Probanden, die älter als 16 Jahre sind, wurde die im Alter von 16 Jahren interpolierte Größenbestimmung beibehalten</p> <p>Für Probanden, die laut Protokoll fast die endgültige Erwachsenengröße erreicht hatten und noch nicht 16 Jahre alt waren, wurde ihre letzte Größenmessung beibehalten.</p> <p>a Der AchNH-Kontrollarm umfasst eine Untergruppe von Probanden aus der AchNH-Deskriptionsanalysepopulation, die im Alter von 16 Jahren eine Größenbestimmung hatten</p> <p>b Der aktive Behandlungsarm umfasst Probanden aus den Kohorten 1, 2 oder 3 der Studie BMN 111-202 (maximale Dosis 15 µg/kg Vosoritid), die in der Studie BMN 111-205 mit einer Gesamtnachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren fortgesetzt wurden</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report, Tabelle 4.2.2.2. und Tabelle 161.5.2 und Tabelle 5.2 im NH-Bericht (Initial NDA, Modul 5.3.5.4).</p> | | | | |

4.4.2.10 Schlussfolgerung

In einem randomisierten Setting mit prospektiv erhobenen Beobachtungsdaten in der Placebogruppe bestätigten vergleichende Analysen, dass der Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum vom ersten bis zum Ende des zweiten Jahres der Behandlung aufrechterhalten wird. Diese Beobachtung wurde durch die vergleichenden Analysen des Behandlungseffekts im ersten Jahr gegenüber dem zweiten Jahr der Behandlung unter Verwendung der Daten der beiden randomisierten Behandlungsgruppen weiter bestätigt. Die Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit führte unter Vosoritid zu einer inkrementellen Zunahme der Stehhöhe, die sowohl im ersten als auch im zweiten Behandlungsjahr konsistent war, was darauf hindeutet, dass der Behandlungseffekt auf das Wachstum von Jahr zu Jahr erhalten bleibt. Wichtig ist, dass es keine Verschlechterung der Körperproportionen gab, was darauf hindeutet, dass bei einer Verbesserung des linearen Knochenwachstums eine gewisse Verbesserung der Proportionalität im Laufe der Zeit beobachtet werden kann [92], und dass es keine pathologische Beschleunigung der Knochenreifung gab.

Zusätzliche Daten zum Langzeitwachstum, die die Auswirkungen von Vosoritid nach 6 Jahren Behandlung veranschaulichen, stimmten mit den zuvor berichteten Daten zur

Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes von Vosoritid überein. Die individuellen Wachstumskurven bestätigen eine kontinuierliche Wirkung von Vosoritid im Laufe der Zeit, und der Vergleich der Stehhöhe der behandelten Probanden mit den natürlichen Verlaufskontrollen zeigte überzeugend die Veränderungen im Wachstumsmuster nach der Langzeitbehandlung mit Vosoritid, was zu einem inkrementellen Gewinn an Körpergröße von 11-13 cm im Vergleich zu unbehandelten Kindern mit ACH führte.

Die verfügbaren Daten wurden verwendet, um die zuvor berichteten Schätzungen des Behandlungseffektes von Vosoritid auf die endgültige Erwachsenengröße zu aktualisieren. Im Vergleich zu den im ursprünglichen Zulassungsantrag an die FDA berichteten Schätzungen waren die aktualisierten Schätzungen des Behandlungseffektes auf die endgültige Erwachsenengröße mit einem zusätzlichen Jahr der Behandlung höher, selbst wenn die konservativsten Annahmen verwendet wurden. Diese Daten untermauern die Evidenz, dass die Wirkung von Vosoritid auf das Wachstum über einen längeren Zeitraum kontinuierlich beobachtet wird und bei längerer Behandlung letztlich zu einer erheblichen Auswirkung auf die endgültige Erwachsenengröße führen wird.

4.4.2.11 Zusammenfassende Bewertung

Vosoritid ist der erste für die Behandlung der ACH bei Kindern zugelassene Wirkstoff. Vosoritid wurde auf Grundlage eines umfassenden klinischen Phase-II/III-Programms, bestehend aus sieben klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf zugelassen. Daten aus der 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie BMN 111-301 bei Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren zeigen überzeugende, statistisch signifikante Ergebnisse für den primären Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit durch eine Wiederherstellung von 74% des Defizits der AGV bei ACH. Parallel dazu wurde eine signifikante Verbesserung des z-Scores für Körpergröße belegt. Es konnte ferner gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum vom ersten in das zweite Jahr der Behandlung aufrechterhalten wird und eine Langzeitbehandlung eine kontinuierliche Wirkung zeigt, die zu einem Gewinn an Körpergröße führt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Phase-3-Zulassungsstudie erfasst, jedoch war die Dauer der Studie erwartungsgemäß zu kurz, um hier Behandlungseffekte messen zu können. Das disproportionale Wachstum in der ACH führt zu zahlreichen, lebenslangen Komplikationen und Schmerzen, die in der Regel wiederholte, operative Eingriffe bedingen [55]. Die unter Vosoritid-Behandlung beobachtete Beschleunigung des Wachstums sollte langfristig zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen, da viele dieser Komplikationen auf lange Sicht vermieden werden können. Dies würde sich jedoch nur in sehr langen Studien messen lassen können (zuerst muss sich das Wachstum verbessern, dann die Komplikationen ausbleiben, und damit dann insgesamt die Lebensqualität verbessern).

Diese postulierten Effekte lassen sich daher nicht in placebokontrollierten Studien nachweisen.

Der Nutzen von Vosoritid überwiegt deutlich das Nebenwirkungsprofil. Unerwünschte Ereignisse von Vosoritid waren typischerweise vorübergehend und mild, so dass eine langfristige negative Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Behandlung nicht zu erwarten ist.

Vor dem Hintergrund des in Modul 3A beschriebenen hohen therapeutischen Bedarfs stellt Vosoritid eine wichtige, neue, effektive und verträgliche Behandlungsoption dar, die die bislang bestehenden Defizite bei der Behandlung der ACH adressiert. Die klinischen Daten von Vosoritid in der Altersgruppe von 5-14 Jahren zeigen eine nachhaltige, bedeutsame Wiederherstellung eines Großteils der Jährlichen Wachstumsverzögerung bei Kindern mit ACH. In der Gesamtschau belegt dies einen erheblichen Zusatznutzen in der Altersgruppe von 5-14 Jahren.

Subgruppen von Kindern unter 5 Jahren

Da die Behandlung aufgrund des biologischen Rationales und des klinischen Bildes so früh wie möglich angefangen werden sollte, hat die Zulassungsbehörde die Zulassung bereits ab einem Alter von 2 Jahren erteilt. Dies geschah aufgrund von Ergebnissen der „Sentinel“-Patienten in der BMN 111-206 Studie, die positive Trends zeigten und die begründete Vermutung nahelegten, dass sich die gezeigten Behandlungserfolge auf die jüngere Kohorte übertragen lassen werden[93]. Die Ergebnisse für die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, den z-Score und die Proportionalität (oberes gegen unteres Körpersegment) für die Sentinel Patienten von 2 bis 5 Jahren werden im Folgenden dargestellt und das weiter positive Sicherheitsprofil zusammengefasst.

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Tabelle 4-192 fasst die 12-Monats-Intervalle der AGV in BMN 111-206 und in BMN 111-208 bei Sentinel-Personen aus der Kohorte 1 zusammen. Der natürliche Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeit bei Säuglingen und Kleinkindern ist durch einen schnellen Rückgang gekennzeichnet, der bei ACH im Vergleich zu Kindern mit durchschnittlicher Statur noch ausgeprägter ist [86, 94][86, 94][86, 94][86, 94][86, 94][86, 94][86, 94]. In diesem Altersbereich ist der jährliche Trend der AGV einheitlich negativ. Bei den Sentinels der Kohorte 1 betrug die mittlere (SD) AGV bei Studienbeginn 6,21 (1,73) cm/Jahr. Die mittlere (SD) AGV im ersten Jahr der Behandlung in BMN 111-206 blieb bei 6,78 (1,00) cm/Jahr und im zweiten Jahr der Behandlung in BMN 111-208 betrug sie 5,85 (0,39) cm/Jahr. Dieser Rückgang der AGV ist nicht so ausgeprägt, wie man es bei unbehandelten Kindern mit ACH in dieser Altersgruppe erwarten würde, was die positive Wirkung von Vosoritid auf die Wachstumsgeschwindigkeit verdeutlicht.

Tabelle 4-192: 12-Monats-Intervall der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Kohorte 1 und Kohorte 2 Sentinel Probanden in BMN 111-206 und BMN 111-208 (Analysepopulation, vollständiger Analysesatz)

| AGV, cm/Jahr Besuch | Kohorte 1 (Sentinel) (N=4) (Alter ≥ 24 bis <60 Monate) |
|--|--|
| Baseline AGV | |
| n | 4 |
| Mittelwert (SD) | 6,21 (1,73) |
| Median | 5,72 |
| Min, Max | 4,7, 8,7 |
| AGV im ersten Jahr | |
| n | 4 |
| Mittelwert (SD) | 6,78 (1,00) |
| Median | 6,51 |
| Min, Max | 6,0, 8,1 |
| AGV im zweiten Jahr | |
| n | 3 |
| Mittelwert (SD) | 5,85 (0,39) |
| Median | 5,63 |
| Min, Max | 5.6, 6.3 |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung. Der Ausgangswert wurde als Tag 1 oder als Screening definiert, wenn die Messung am Tag 1 nicht verfügbar war.</p> <p>Wenn die Stehhöhe nicht gemessen wurde und die Körperlänge verfügbar ist, wurde bei der Berechnung der AGV eine abgeleitete Stehhöhe auf der Grundlage der Körperlänge berechnet, wobei die Korrektur mit den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) abgestimmt wurde.</p> <p>Das AGV bei einem Baseline-Besuch wurde definiert als $[(\text{Größe beim Baseline-Besuch} - \text{letzte Größenmessung in 111-901 mindestens 6 Monate vor dem Baseline-Besuch}) / (\text{Datum des Baseline-Besuchs} - \text{Datum der letzten Größenmessung in 111-901 mindestens 6 Monate vor dem Baseline-Besuch})] \times 365,25$.</p> <p>Das AGV für jedes 12-Monats-Intervall wird über die vorherigen 12 Monate abgeleitet. Zum Beispiel, AGV 12-Monats-Intervall bei</p> <p>Woche 52 in 208 = $[(\text{Größe bei Besuch 111-208 Woche 52} - \text{Größe bei Besuch 111-206 Woche 52}) / (\text{Datum des Besuchs 208 Woche 52} - \text{Datum des Besuchs der 206. Woche 52})] \times 365,25$.</p> <p>Quelle: Antwort zu D180 Frage 16.</p> | |

Tabelle 4-193 zeigt die individuellen 12-Monats-Intervall-der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit-Daten für die vier Sentinel-Personen in der Kohorte 1 nach Zeitpunkten.

Tabelle 4-193: 12-Monats-Intervall der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei Sentinel-Personen der Kohorte 1 und Kohorte 2, Daten aus BMN 111-206 und BMN 111-208 (Analysepopulation: vollständiger Analysesatz)

| AGV (cm/Jahr) | | | |
|---|----------|----------------|--------------|
| Probanden-ID, Geschlecht, Alter (Monate) | Baseline | Erstes Jahr | Zweites Jahr |
| Kohorte 1 | | | |
| M/ 48,49 | 5,71 | 7,01 | 5,62 |
| M/29,80 | 8,70 | 8,11 | 6,30 |
| F/55,72 | 4,69 | 5,99 | NA |
| M/59,79 | 5,73 | 6,02 | 5,63 |
| <p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ID, Identifikation; M; männlich; NA, nicht verfügbar; F; weiblich. Die Bewertungen werden in der Auflistung nach Besuch angegeben.</p> <p>Die AGV bei einem Baseline-Besuch ist definiert als $[(\text{Größe beim Baseline-Besuch} - \text{letzte Größenmessung in 111-901 mindestens 6 Monate vor dem Baseline-Besuch}) / (\text{Datum des Baseline-Besuchs} - \text{Datum der letzten Größenmessung in 111-901 mindestens 6 Monate vor dem Baseline-Besuch})] \times 365,25$.</p> <p>Die AGV in jedem 12-Monats-Intervall wird über die vorherigen 12 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: Intervall Woche 52 in 208 = $[(\text{Körpergröße in Woche 52 in 208} - \text{Körpergröße in Woche 52 in 206}) / (\text{Datum der Woche 52 in 208} - \text{Datum der Woche 52 in 206})] \times 365,25$. AGV wird anhand der Stehhöhe berechnet. Wenn die Stehhöhe nicht gemessen wurde und die Körperlänge verfügbar ist, wurde bei der Berechnung des AGV eine abgeleitete Stehhöhe auf der Grundlage der Körperlänge berechnet, wobei die Korrektur mit den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) abgestimmt wurde.</p> <p>Quelle: Antwort zu D180 Frage 16.</p> | | | |

z-Score Körpergröße

Tabelle 4-194 zeigt die z-Scores für die Körpergröße in BMN 111-206 und BMN 111-208. Im Gegensatz zu dem raschen Rückgang des z-Scores für die Körpergröße, der in den veröffentlichten Daten für die unbehandelte ACH-Population von Geburt an festgestellt wurde, wurde in Kohorte 1 nach der Behandlung mit Vosoritid ein Anstieg des z-Scores für die Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert festgestellt.

Bei den Sentinels der Kohorte 1 blieb die Verringerung des Größendefizits, die anhand des z-Scores für die Körpergröße ermittelt wurde, unter der Vosoritid-Behandlung über 2,5 Jahre erhalten. Die mittlere Veränderung (Standardabweichung [SD]) gegenüber dem Ausgangswert betrug in Woche 52 (N=4) +0,34 (0,27) Standardabweichungspunkte (SDS), in Woche 104 (N=3) +0,62 (0,36) SDS und in Woche 130 (N=4) +0,49 (0,34) SDS.

Tabelle 4-194: z-Score der Körpergröße im Laufe der Zeit bei Sentinel-Personen der Kohorte 1 und der Kohorte 2 in 111-206 und 111-208 (Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz)

| z-Score Körpergröße (SDS) | Kohorte 1 (Sentinel) (N=4) (Alter ≥ 24 bis < 60 Monate) | |
|---------------------------|--|------------------------------------|
| | Beobachtete Werte | Änderung von Baseline ^a |
| ≥ 6 Monate vorher | | |
| N | 4 | - |

| | | |
|------------------------------|--------------|-------------|
| Mittelwert (SD) | -4,83 (0,32) | |
| Median | -4,84 | |
| Min, Max | -5,2, -4,5 | |
| Baseline | | |
| N | 4 | - |
| Mittelwert (SD) | -4,51 (0,33) | |
| Median | -4,49 | |
| Min, Max | -4,9, -4,2 | |
| Woche 26 | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | -4,35 (0,23) | 0,15 (0,19) |
| Median | -4,29 | 0,11 |
| Min, Max | -4,7, -4,1 | 0,0, 0,4 |
| Woche 52^b | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | -4,16 (0,47) | 0,34 (0,27) |
| Median | -4,06 | 0,33 |
| Min, Max | -4,8, -3,7 | 0,1, 0,7 |
| Woche 78^c | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | -4,06 (0,50) | 0,45 (0,29) |
| Median | -4,11 | 0,44 |
| Min, Max | -4,6, -3,4 | 0,1, 0,8 |
| Woche 104^d | | |
| N | 3 | 3 |
| Mittelwert (SD) | -3,77 (0,41) | 0,62 (0,36) |
| Median | -3,93 | 0,77 |
| Min, Max | -4,1, -3,3 | 0,2, 0,9 |
| Woche 130^e | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | -4,02 (0,57) | 0,49 (0,34) |
| Median | -4,09 | 0,43 |
| Min, Max | -4,6, -3,3 | 0,2, 0,9 |

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung; SDS, Standard Deviation Score.

Der Ausgangswert wurde als Tag 1 oder als Screening definiert, wenn die Messung am Tag 1 nicht verfügbar war.

Die Z-Scores für die Körpergröße wurden anhand der Stehhöhe und der Körperlänge in Verbindung mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß CDC und Standardmakro oder anhand der Körperlänge und der Stehhöhe in Verbindung mit den WHO-Referenzen und dem Standard ermittelt. Bei Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter wurden die Z-Scores für die Körpergröße anhand der Stehhöhe sowie der CDC-Referenzen und des Makros ermittelt. Bei Probanden im Alter von <24 Monaten wurde für die Z-Werte der Körpergröße die Körperlänge zusammen mit den WHO-Referenzen und dem Makro verwendet. Bei Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter wurde, falls die Stehhöhe nicht gemessen wurde, eine abgeleitete Stehhöhe von 0,8 cm verwendet, die von der Körperlänge abgezogen wurde. Für Probanden im Alter von <24 Monaten wurde, falls die Körperlänge nicht gemessen wurde, eine abgeleitete Körperlänge von 0,7 cm zur Stehhöhe addiert.

^a Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.

^b Die Bewertungen der Woche 52 in 111-206 entsprechen dem Ausgangswert von 111-208.

^c Die Bewertungen der Woche 78 entsprechen der Woche 26 von 111-208. ^d Die Bewertungen der Woche 104 entsprechen der Woche 52 von 111-208. ^e Die Bewertungen der Woche 130 entsprechen der Woche 78 von 111-208.

Quelle: Antwort zu D180 Frage 16.

Tabelle 4-195 zeigt die individuellen Z-Scores für die vier Sentinel-Personen in der Kohorte 1 nach Zeitpunkten.

Tabelle 4-195: z-Scores für die Körpergröße von Sentinel-Probanden aus Kohorte 1 und Kohorte 2, Daten aus 111-206 und 111-208 (Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz)

| z-Score Körpergröße (SDS) | | | | | |
|---|------------------|----------|----------|-----------|-----------|
| Probanden-ID, Geschlecht, Alter (Monate) | >6 Monate vorher | Baseline | Woche 52 | Woche 104 | Woche 130 |
| Kohorte 1 | | | | | |
| M/48.49 | -5.17 | -4.70 | -4.04 | -3.93 | -4.10 |
| M/29.80 | -4.99 | -4.17 | -3.72 | -3.31 | -3.25 |
| F/55.72 | -4.70 | -4.88 | -4.83 | NA | -4.63 |
| M/59.79 | -4.46 | -4.28 | -4.08 | -4.08 | -4.09 |
| <p>ID, Identifikation; M; männlich; NA, nicht verfügbar; F; weiblich; SDS, Standard Deviation Score. Alle verfügbaren Bewertungen sind in der Liste nach Besuch aufgeführt.</p> <p>Die z-Scores für die Körpergröße werden anhand der Stehhöhe und der Körperlänge zusammen mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und Standardmakro oder anhand der Körperlänge und der Stehhöhe zusammen mit WHO-Referenzen und Standardmakro ermittelt.)</p> <p>Quelle: Antwort zu D180 Frage 16.</p> | | | | | |

Verhältnis von Ober- zu Unterkörper

Tabelle 4-196 zeigt die zusammenfassenden Daten für das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment im Zeitverlauf bei den Sentinels der Kohorten 1 und 2 in BMN 111-206. Bei den Sentinels der Kohorte 1 kam es im Laufe der Behandlung zu einer Verringerung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment mit einer mittleren (SD) Veränderung des Verhältnisses vom Ausgangswert in Woche 52 von -0,02 (0,12), in Woche 104 (N=3) von -0,19 (0,10) und in Woche 130 (N=4) von -0,19 (0,14). Bei den Sentinels der Kohorte 2 betrug die mittlere (SD) Verringerung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment in Woche 52 (N=4) -0,19 (0,28), wobei in Woche 104 (N=3) ein weiterer

Rückgang zu beobachten war, der eine mittlere (SD) Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von -0.33 (0.20).

Tabelle 4-196: Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten im Laufe der Zeit bei Probanden der Kohorte 1 in BMN 111-206 und BMN 111-208 (Analysepopulation: vollständiger Analysesatz)

| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | Kohorte 1 (Sentinel) (N=4) (Alter ≥24 bis < 60 Monate) | |
|---|--|--|
| Besuch | Beobachtete Werte | Änderung von Baseline^a |
| ≥ 6 Monate vorher | | |
| n | 4 | - |
| Mittelwert (SD) | 2,42 (0,31) | |
| Median | 2,46 | |
| Min, Max | 2,1, 2,7 | |
| Baseline | | |
| n | 4 | - |
| Mittelwert (SD) | 2,25 (0,36) | |
| Median | 2,29 | |
| Min, Max | 1,9, 2,6 | |
| Woche 26 | | |
| n | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | 2,21 (0,35) | -0,04 (0,06) |
| Median | 2,20 | -0,04 |
| Min, Max | 1,9, 2,5 | -0,1, 0,0 |
| Woche 52^b | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | 2,23 (0,24) | -0,02 (0,12) |
| Median | 2,27 | -0,02 |
| Min, Max | 2,0, 2,4 | -0,1, 0,1 |
| Woche 78^c | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | 2,15 (0,29) | -0,11 (0,08) |
| Median | 2,17 | -0,09 |
| Min, Max | 1,8, 2,4 | -0,2, 0,0 |
| Woche 104^d | | |
| N | 3 | 3 |
| Mittelwert (SD) | 2,19 (0,22) | -0,19 (0,10) |
| Median | 2,28 | -0,21 |
| Min, Max | 1,9, 2,4 | -0,3, -0,1 |
| Woche 130^e | | |
| N | 4 | 4 |
| Mittelwert (SD) | 2,07 (0,22) | -0,19 (0,14) |
| Median | 2,09 | -0,19 |
| Min, Max | 1,8, 2,3 | -0,3, 0,0 |
| Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung. | | |

| |
|---|
| <p>Der Ausgangswert ist definiert als Tag 1 oder Screening, wenn die Messung am Tag 1 nicht verfügbar ist.</p> <p>Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment wurde als „Sitzhöhe (cm)/Stehhöhe (cm)-Sitzhöhe (cm)“ berechnet. Wenn weder die Stehhöhe noch die Sitzhöhe verfügbar war, wurde die Scheitel-Steiß-Länge / (Körperlänge - Scheitel-Steiß-Länge) verwendet.</p> <p>^a Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>^b Die Bewertungen der Woche 52 in 111-206 entsprechen dem Ausgangswert von 111-208.</p> <p>^c Die Bewertungen der Woche 78 entsprechen der Woche 26 von 111-208. ^d Die Bewertungen der Woche 104 entsprechen der Woche 52 von 111-208. ^e Die Bewertungen der Woche 130 entsprechen der Woche 78 von 111-208.</p> <p>Quelle: Antwort zu D180 Frage 16.</p> |
|---|

Tabelle 4-197 enthält individuelle Daten zum Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten für die acht Sentinel-Personen in der Kohorte 1 nach Zeitpunkten.

Tabelle 4-197: Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten bei Sentinel-Probanden der Kohorte 1, Daten aus 111-206 und 111-208 (Analysepopulation: vollständiger Analysesatz)

| Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten | | | | |
|---|----------|-------------|--------------|--------------|
| Kohorte 1 | | | | |
| Probanden-ID, Geschlecht, Alter (Monate) | Baseline | Woche 52 | Woche 104 | Woche 130 |
| M/ 48.49 | 2.55 | 2.43 | 2.28 | 2.23 |
| M/29.80 | 2.56 | 2.43 | 2.35 | 2.26 |
| F/55.72 | 1.86 | 1.95 | NA | 1.83 |
| M/59.79 | 2.03 | 2.11 | 1.95 | 1.94 |

ID, Identifikation; M; männlich; NA, nicht verfügbar; F; weiblich; SDS, Standard Deviation Score. Alle verfügbaren Bewertungen sind in der Liste nach Besuch aufgeführt.

Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment wird berechnet als „Sitzhöhe (cm)/Stehhöhe (cm)-Sitzhöhe (cm)“. Wenn weder die Stehhöhe noch die Sitzhöhe verfügbar ist, wurde die Scheitel-Steiß-Länge / (Körperlänge - Scheitel-Steiß-Länge) verwendet.

Quelle: Antwort zu D180 Frage 16.

Sicherheit (Zusammenfassung)

Vosoritid wurde weiterhin gut vertragen, und in der Gruppe der jüngeren Kinder im Alter von 2 bis < 5 Jahren sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. In der Studie BMN 111-206/208 hat bis Mai 2021 kein Proband das Arzneimittel aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt. Insgesamt bleibt damit das Sicherheitsprofil bei jüngeren Kindern konsistent mit dem älterer Kinder im Alter von 5 Jahren und darüber (Quelle: Antwort zu D180 Frage 16) [95].

Abschließende Beurteilung

Die Ergebnisse der BMN 111-206 RCT Studie werden als post-approval-efficacy study (PAES) nach Abschluss des RCT und dessen Verlängerungsstudien an die Zulassungsbehörde nachgereicht werden [96]. Die Daten von den Sentinel-Probanden zeigen positive Trends für die Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren, reichen aber noch nicht aus, um einen quantifizierbaren Zusatznutzen herzuleiten. Der Zusatznutzen in der Patientengruppe von 2 bis 5 Jahren wird daher durch die Zulassung als Behandlung für ein seltenes Leiden als „nicht-quantifizierbar“ bestimmt.

Subgruppen von Kindern über 14 Jahren

In der BMN 111-301 Studie wurden keine Patienten über 14 Jahre zu Baseline eingeschlossen, daher ist der Zusatznutzen in Kindern über 14 Jahren, bei denen die Wachstumsfugen noch offen sind, ebenfalls als „nicht quantifizierbar“ einzustufen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-198: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------------|
| 2-5 Jahre | Nicht quantifizierbar |
| 5-14 Jahre | Erheblich |
| Über 14 Jahre | Nicht quantifizierbar |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. SmPC Voxzogo (EN). 2021.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment report designation Voxzogo (modified recombinant human C-type natriuretic peptide) Treatment of achondroplasia EU/3/12/1094. 2021.
3. Hoover-Fong J. Natural History Integrated Analyses Report. 2020.
4. Europäisches Parlament. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Internet]. 2000 10.08.2021]]. URL:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>
5. European Medicines Agency. Modified recombinant human C-type natriuretic peptide (Vosoritide). [Internet]. 2013 10.08.2021]]. URL:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121094>
6. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. [Internet]. 1988 10.08.2021]]. URL:https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - zuletzt geändert am 1. April 2021, in Kraft getreten am 3. August 2021. [Internet]. 2021 10.08.2021]]. URL:https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2568/VerfO_2021-04-01_iK-2021-08-03.pdf
8. BioMarin. BMN 111-301 Appendices 16_16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa. 2016.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elosulfase alfa (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie). 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V - Vestronidase alfa (Mepsevii®) - Modul 4. 2018.
13. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4210-7. 10.1210/jc.2008-0509.
14. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):1-14. 10.1159/000502231.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V - Burosumab (Crysvita®) - Modul 4. 2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elosulfase alfa. 2017.
17. Kemp SF. Insulin-like growth factor-I deficiency in children with growth hormone insensitivity: current and future treatment options. *BioDrugs*. 2009;23(3):155-63. 10.2165/00063030-200923030-00002.
18. Bright GM, Mendoza JR, Rosenfeld RG. Recombinant human insulin-like growth factor-1 treatment: ready for primetime. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009 Sep;38(3):625-38. 10.1016/j.ecl.2009.06.003.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. [Internet]. 2020 10.08.2021]]. URL:https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf
20. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12. 10.1097/00005650-200108000-00006.
21. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999 Feb;37(2):126-39. 10.1097/00005650-199902000-00003.
22. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003 Nov-Dec;3(6):329-41. 10.1367/1539-4409(2003)003<0329:tpaapp>2.0.co;2.
23. Rohenkohl AC, Bullinger M, Dörr H-G, Jakisch B, Noeker M, Partsch C-J, et al. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. 2014;22(1):21-30. 10.1026/0943-8149/a000107.
24. HealthActCHQ Inc. ITQOL: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire [Internet]. 2021 [Zugriff: 02 September 2021]. URL: <https://www.healthactchq.com/survey/itqol>.
25. Ireland PJ, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, et al. Functional performance in young Australian children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Oct;53(10):944-50. 10.1111/j.1469-8749.2011.04050.x.
26. Ireland P, Johnston LM. Measures of self-care independence for children with osteochondrodysplasia: a clinimetric review. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2012 Feb;32(1):80-96. 10.3109/01942638.2011.593619.
27. Irving M, Bacino C, Cao X, Charrow J, Cormier-Daire V, Harnatz P, et al. Vosoritide (BMN 111) in children with achondroplasia: Results from a phase 2, open-label, sequential cohort, doseescalation study: Journal of Bone and Mineral Research. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR 2015. Seattle, WA United States. 30 (Supplement 1) (no pagination), 2015. Date of Publication: February 2015.; 2015.
28. Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Dickson P, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: A 30 month update from an ongoing phase 2 clinical trial: Hormone Research in Paediatrics. Conference: 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE 2018. Athens Greece. 90 (Supplement 1) (pp 76), 2018. Date of Publication: September 2018.; 2018.
29. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia: New

- England Journal of Medicine. 381 (1) (pp 25-35), 2019. Date of Publication: 04 Jul 2019.; 2019.
30. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial: The Lancet. 396 (10252) (pp 684-692), 2020. Date of Publication: 5 - 11 September 2020.; 2020.
31. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong J, et al. A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Children with Achondroplasia: Journal of Bone and Mineral Research. Conference: 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Virtual. 35 (SUPPL 1) (pp 18), 2020. Date of Publication: November 2020.; 2020.
32. Savarirayan R, Irving M, Maixner W, Thompson D, Offiah AC, Connolly DJ, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery: Science progress. 104 (1) (pp 368504211003782), 2021. Date of Publication: 01 Jan 2021.; 2021.
33. Polgreen L, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, et al. A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: Hormone Research in Paediatrics. Conference: 2020 Annual Meeting of the Pediatric Endocrine Society, PES 2020. Fort Worth, TX United States. 93 (SUPPL 1) (pp 169-170), 2020. Date of Publication: July 2020.; 2020.
34. Hoover-Fong JE IM, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire J, Polgreen L, et al. Vosoritide for Children with Achondroplasia: A 60-month Update from an Ongoing Phase 2 Clinical Trial [Konferenzbeitrag]. Annual Clinical Genetics Meeting (ACGM). URL: <https://acmg.planion.com/Web.User/AbstractDet?ACCOUNT=ACMG&ABSID=10655&CONF=AM21&ssoOverride=OFF&CKEY>.
35. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. SAT-LB18 A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Children With Achondroplasia. Journal of the Endocrine Society. 2020;4(Supplement_1). 10.1210/jendso/bvaa046.2081.
36. Savarirayan R TL, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong JE, et al. Persistent and Stable Growth Promoting Effects of Vosoritide in Children With Achondroplasia for up to 2 Years: Results From the Ongoing Phase 3 Extension Study [Konferenzbeitrag]. ENDO2021. URL: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9188/presentation/4456>.
37. BioMarin Investors. BioMarin Announces Benefit Maintained for Over Two Years in Children with Achondroplasia Treated with Vosoritide in Phase 3 Extension Study [Internet]. 2020 [Zugriff: 27 Aug 2021]. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/biomarin-announces-benefit-maintained-for-over-two-years-in-children-with-achondroplasia-treated-with-vosoritide-in-phase-3-extension-study-301196598.html>.
38. BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2019 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197766>.
39. BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2020 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197766>.

40. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2017 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003836-11.
41. BioMarin Pharmaceutical I. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. [Zugriff: 23. Juli 2021].
42. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2019 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003836-11.
43. BioMarin Pharmaceutical Inc.(ICCC:EPS International Holdings Co. Ltd.). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184167>.
44. BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583697>.
45. BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583697>.
46. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months [Internet]. 2018 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003826-18.
47. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia [Internet]. 2019 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003826-18.
48. BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554940>.
49. BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554940>.
50. BioMarin Pharmaceutical Inc. A randomized, controlled, open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicom [Internet]. 2020 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001055-40.
51. BioMarin Pharmaceutical Inc. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia [Internet]. 2020 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001055-40.

52. BioMarin. Studienbericht BMN 111-301 - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020.
53. BioMarin. Interim Studienbericht BMN 111-206/208 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months (Study 111-206) **and** A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia (Study 111-208). 2019.
54. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Makitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018 Aug;176(8):1723-34. 10.1002/ajmg.a.38853.
55. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 2019/01/03;14(1):1. 10.1186/s13023-018-0972-6.
56. Chaplin J. Quality of Life in Short Stature Youth: The QoLISSY Questionnaire User's Manual: Pabst; 2013.
57. Bullinger M, Sommer R, Pleil A, Mauras N, Ross J, Newfield R, et al. Evaluation of the American-English Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Apr 2;13:43. 10.1186/s12955-015-0236-2.
58. James S, Ziviani J, Boyd R. A systematic review of activities of daily living measures for children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Mar;56(3):233-44. 10.1111/dmcn.12226.
59. BioMarin. Data Monitoring Committee Charter BMN 111-301 and BMN 111-302. 2017.
60. BioMarin. BMN 111-301 Ad hoc Analyses Subgroup AGV - Figure 14.2.10.1. 2021.
61. BioMarin. BMN 111-301 Ad hoc Analyses Subgroup Height Z-Score - Figure 14.2.10.2. 2021.
62. BioMarin. BMN 111-301 Ad hoc Analyses Subgroup Upper to Lower Body Segment Ratio - Figure 14.2.10.3. 2021.
63. BioMarin. SAP BMN 111-206 and BMN 111-208. 2019.
64. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424018>.
65. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424018>.
66. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2018 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002404-28.
67. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. [Zugriff: 23. Juli 2021].
68. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia [Internet]. 2017 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055157>.

69. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia [Internet]. 2020 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02055157>.
70. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2014 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004137-32.
71. BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH) [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724228>.
72. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004004-30.
73. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989947>.
74. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2021 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989947>.
75. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2019 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004364-66.
76. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 open-label long-term study of BMN 111 in children with Achondroplasia [Internet]. 2019 [Zugriff: 23. Juli 2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004364-66.
77. BioMarin. Studienbericht BMN 111-302 - A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020.
78. BioMarin. Studienbericht BMN 111-302 Soft lock - A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia 2021.
79. BioMarin. Studienbericht BMN 111-302 CSR2 - A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2021.
80. BioMarin. Studienbericht BMN 111-202 - A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2018.
81. BioMarin. Studienbericht BMN 111-205 - A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020.
82. BioMarin. Studienbericht BMN 111-205 errata - A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020.
83. BioMarin. CSR BMN 111-205 Protocol Amendment 5. 2020.

84. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Growth Charts. [Internet]. 10.08.2021]]. URL:https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm
85. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019 Feb;44:20-32. 10.1016/j.ghir.2018.12.004.
86. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):364-71. 10.1093/ajcn/88.2.364.
87. BioMarin. SAP BMN 111-202 - A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Doseescalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2018.
88. BioMarin. SAP BMN 111-205 - A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-406. 2021.
90. BioMarin. SAP BMN 111-901. 2019.
91. Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. *Am J Med Genet A.* 2017 May;173(5):1226-30. 10.1002/ajmg.a.38150.
92. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med.* 2021 Aug 2. 10.1038/s41436-021-01287-7.
93. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 180+X Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report. 2021.
94. Del Pino M, Fano V, Adamo P. Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2019 Jun;179(6):1001-9. 10.1002/ajmg.a.61120.
95. European Medicines Agency. EMA Responses D180 question 16 Clinical Efficacy/Safety. 2021.
96. European Medicines Agency. EPAR Voxzogo Procedure No. EMEA/H/C/005475/0000. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 bis Juli 22, 2021 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 23. Juli 2021 | |
| Zeitsegment | 1946 bis 2021 Juli 22 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Vosoritide.nm. | 3 |
| 2 | BMN 111.nm. | 5 |
| 3 | Natriuretic Peptide, C-Type/aa | 14 |
| 4 | Vosoritid\$.af. | 10 |
| 5 | (BMN 111 or BMN111).af. | 7 |
| 6 | (ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af. | 0 |
| 7 | ((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp. | 31 |
| 8 | 7SE5582Q2P.rm. | 3 |
| 9 | or/1-8 | 42 |

| | | |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Datenbankname | Embase 1974 bis 2021 Juli 22 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 23. Juli 2021 | |
| Zeitsegment | 1974 bis 2021 Juli 22 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Vosoritide/ | 36 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2 | "BMN 111"/ | 43 |
| 3 | Vosoritid\$.af. | 37 |
| 4 | (BMN 111 or BMN111).af. | 25 |
| 5 | (ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af. | 0 |
| 6 | ((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp. | 59 |
| 7 | 1480724-61-5.rn. | 31 |
| 8 | or/1-7 | 94 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2021 | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 23. Juli 2021 | |
| Zeitsegment | 1991 to 2021 Juni | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Vosoritid\$.af. | 8 |
| 2 | (BMN 111 or BMN111).af. | 8 |
| 3 | (ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af. | 0 |
| 4 | ((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp. | 8 |
| 5 | or/1-4 | 15 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da in der Suchstrategie das Studiendesign kein Ausschlussgrund ist, wurde dieselbe Strategie wie in Anhang 4-A1 verwendet.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|--|---|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | ClinicalTrials.gov | |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov | |
| Datum der Suche | 23 Juli 2021 | |
| Eingabeoberfläche | Standard, Status: All Studies, Search field: Other Terms | |
| Suchstrategie ⁽¹⁾ | vosoritide OR BMN111 OR BMN 111 OR ProCNP38 OR ProCNP 38 OR Modified C-Natriuretic Peptide OR Modified recombinant human C-type natriuretic peptide OR Modified recombinant C-type natriuretic peptide | |
| Treffer | 9 | |
| URL Treffer | https://clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&xprt=vosoritide+OR+BMN111+OR+BMN+111+OR+ProCNP38+OR+ProCNP+38+OR+Modified+C-Natriuretic+Peptide+OR+Modified+recombinant+human+C-type+natriuretic+peptide+OR+Modified+recombinant+C-type+natriuretic+peptide | |
| Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen | | |
| 1 | <i>vosoritide</i> | 8 |
| 2 | <i>BMN111</i> | 9 |
| 3 | <i>BMN 111</i> | 9 |
| 4 | <i>ProCNP38</i> | 1 |
| 5 | <i>Pro CNP 38</i> | 0 |
| 6 | <i>ProCNP 38</i> | 1 |

| | | |
|---|--|---|
| 7 | <i>Modified C-Natriuretic Peptide</i> | 1 |
| 8 | <i>Modified recombinant human C-type natriuretic peptide</i> | 7 |
| 9 | <i>Modified recombinant C-type natriuretic peptide</i> | 7 |

⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchbegriffe mit Treffern wurden mit OR kombiniert und die Ergebnisse der finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.

| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) | |
|--|--|-----------------------------|
| Internetadresse | https://trialssearch.who.int <u>Zur Beachtung: Da der Standardlink (http://apps.who.int/trialssearch/) zur Studienplattform nicht benutzbar war, wurde der obengenannte Link verwendet.:</u> | |
| Datum der Suche | 23. Juli 2021 | |
| Eingabeoberfläche | Standard Search | |
| Finale Suchstrategie ⁽¹⁾ | vosoritide OR BMN 111 OR Modified recombinant C-type natriuretic peptide OR Modified recombinant human C-type natriuretic peptide | |
| Treffer | 29 Datensätze zu 18 Studien | |
| <i>Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen</i> | | |
| 1 | <i>Vosoritide</i> | 19 Datensätze zu 12 Studien |
| 2 | <i>BMN111</i> | 0 Datensätze zu 0 Studien |
| 3 | <i>BMN 111</i> | 25 Datensätze zu 14 Studien |
| 4 | <i>BMN-111</i> | 25 Datensätze zu 14 Studien |
| 5 | <i>ProCNP38</i> | 0 Datensätze zu 0 Studien |
| 6 | <i>ProCNP 38</i> | 0 Datensätze zu 0 Studien |
| 7 | <i>Pro CNP 38</i> | 0 Datensätze zu 0 Studien |
| 8 | <i>Modified C-Natriuretic Peptide</i> | 0 Datensätze zu 0 Studien |
| 9 | <i>Modified C Natriuretic Peptide</i> | 19 Datensätze zu 10 Studien |
| 10 | <i>Modified recombinant human C-type natriuretic peptide</i> | 17 Datensätze zu 8 Studien |
| 11 | <i>Modified recombinant human C type natriuretic peptide</i> | 17 Datensätze zu 8 Studien |
| 12 | <i>Modified recombinant C-type natriuretic peptide</i> | 17 Datensätze zu 8 Studien |
| 13 | <i>Modified recombinant C type natriuretic peptide</i> | 17 Datensätze zu 8 Studien |
| 14 | <i>Modified AND C typ* AND natriuretic peptid*</i> | 17 Datensätze zu 8 Studien |

⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe / Phrasen separat getestet. Die Suchbegriffe mit Treffern wurden analysiert und gingen gegebenenfalls in die Suchstrategie ein. Mit Hilfe der finalen Suchstrategie konnten alle relevanten Treffer aus den einzelnen Suchen identifiziert werden.

| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | | EU Clinical Trials Register | |
|---|--|---|---|
| Internetadresse | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search | |
| Datum der Suche | | 23. Juli 2021 | |
| Eingabeoberfläche | | Standard Search | |
| Suchstrategie⁽¹⁾ | | <i>Vosoritide OR "BMN 111" OR SUB120857 OR (Modified AND "C-Type" AND "natriuretic peptide")</i> | |
| Treffer | | 8 | |
| <i>Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen</i> | | | |
| 1 | <i>Vosoritide</i> | | 7 |
| 2 | <i>BMN111</i> | | 0 |
| 3 | <i>"BMN 111"</i> | | 7 |
| 4 | <i>ProCNP38</i> | | 0 |
| 5 | <i>"ProCNP 38"</i> | | 0 |
| 6 | <i>"Pro CNP 38"</i> | | 0 |
| 7 | <i>SUB120857</i> | | 8 |
| 8 | <i>Modified C-Natriuretic Peptide</i> | | 0 |
| 9 | <i>Modified recombinant human C-type natriuretic peptide</i> | | 7 |
| 10 | <i>Modified recombinant C-type natriuretic peptide</i> | | 7 |
| 11 | <i>(Modified AND "C-Type" AND "natriuretic peptide")</i> | | 7 |
| <i>(¹) Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchterme/Phrasen mit Treffern wurden kombiniert und die Ergebnisse der vereinfachten, finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.</i> | | | |

| Studienregister | | AMIce Arzneimittel öffentlicher Teil, Modul "Klinische Prüfungen" (PharmNet.Bund, Klinische Prüfungen) | | |
|---|--|--|--|---------|
| Internetadresse | | https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/#amis-oeff https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | | |
| Datum der Suche | | 23. Juli 2021 | | |
| Eingabeoberfläche | | Standard | | |
| Finale Suchstrategie⁽¹⁾ | | Kombination der Ergebnisse aus den Suchstrategien 1, 2, 3 und 5 (siehe unten) | | |
| Alle Treffer | | 8 (2 Treffer ohne Duplikate, 6 Duplikate) | | |
| Suchstrategien | | Suchprinzip | Dokumentierte Suchstrategie im Register | Treffer |
| Suchstrategie 1 | | Active Substance: Vosoritide or BMN111 or BMN 111 or BMN-111 or ProCNP38 or ProCNP 38 or ProCNP-38 or Pro CNP-38 or SUB120852 | (((((((ASUINN="vosoritide"? OR ASUSUPPCODE="vosoritide"? OR ASUODESCNAME="vosoritide"?)) OR (ASUINN="BMN111"? OR ASUSUPPCODE="BMN111"? OR ASUODESCNAME="BMN111"?)) OR (ASUINN="BMN 111"? OR ASUSUPPCODE="BMN 111"? OR ASUODESCNAME="BMN 111"?)) OR (ASUINN="BMN-111"? OR ASUSUPPCODE="BMN- | 2 |

| | | | |
|-----------------|---|---|---|
| | | 111"? OR ASUODESCNAME="BMN-111"?)) OR (ASUINN="ProCNP38"? OR ASUSUPPCODE="ProCNP38"? OR ASUODESCNAME="ProCNP38"?)) OR (ASUINN="ProCNP 38"? OR ASUSUPPCODE="ProCNP 38"? OR ASUODESCNAME="ProCNP 38"?)) OR (ASUINN="ProCNP-38"? OR ASUSUPPCODE="ProCNP-38"? OR ASUODESCNAME="ProCNP-38"?)) OR (ASUINN="Pro CNP-38"? OR ASUSUPPCODE="Pro CNP-38"? OR ASUODESCNAME="Pro CNP-38"?)) OR (ASUINN="SUB120857"? OR ASUSUPPCODE="SUB120857"? OR ASUODESCNAME="SUB120857"?) | |
| Suchstrategie 2 | Product name / code: Vosoritide or BMN111 or BMN 111 or BMN-111 or ProCNP38 or ProCNP 38 or ProCNP-38 or Pro CNP-38 Or CAS-Number 1480724-61-5 | (((((MEDPROD:MPCODE=?"vosoritide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"vosoritide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"vosoritide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"BMN111"? OR MEDPROD:MPNAME=?"BMN111"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"BMN111"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"BMN 111"? OR MEDPROD:MPNAME=?"BMN 111"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"BMN 111"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"BMN-111"? OR MEDPROD:MPNAME=?"BMN-111"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"BMN-111"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"ProCNP38"? OR MEDPROD:MPNAME=?"ProCNP38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"ProCNP38"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"ProCNP 38"? OR MEDPROD:MPNAME=?"ProCNP 38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"ProCNP 38"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"ProCNP-38"? OR MEDPROD:MPNAME=?"ProCNP-38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"ProCNP-38"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Pro CNP-38"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Pro CNP-38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Pro CNP-38"?)) OR ASUCASNR=?"1480724-61-5"?) | 2 |
| Suchstrategie 3 | Textfelder: Vosoritide or BMN111 or BMN 111 or BMN-111 or ProCNP38 or ProCNP 38 or ProCNP-38 or Pro CNP-38 | https://portal.dimdi.de/clinical- trials/servlet/FlowController/DetailedResults?uid=28%22 %20\o%20%22Treffer%20in%20einzelnen%20Datenbank en | 2 |
| Suchstrategie 4 | Active Substance: ?Modified C- Natriuretic Peptide? or ?Modified C | (((((ASUINN=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified C-Natriuretic Peptide"?)) OR (ASUINN=?"Modified C Natriuretic | 0 |

| | | | |
|-----------------|---|--|---|
| | <p>Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C type natriuretic peptide?</p> | <p>Peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified C Natriuretic Peptide"?) OR (ASUINN=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant human C- type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant human C- type natriuretic peptide"?) OR (ASUINN=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"?) OR (ASUINN=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"?) OR (ASUINN=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"?)</p> | |
| Suchstrategie 5 | <p>Product Name / Code: ?Modified C- Natriuretic Peptide? or ?Modified C Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C type natriuretic peptide?</p> | <p>(((((MEDPROD:MPCODE=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified C- Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified C- Natriuretic Peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified C Natriuretic Peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR</p> | 2 |

| | | | |
|---|--|--|---|
| | | MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"?) | |
| Suchstrategie 6 | Textfelder ?Modified C- Natriuretic Peptide? or ?Modified C Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C type natriuretic peptide? | ((((FT=?Modified C-Natriuretic Peptide? OR FT=?Modified C Natriuretic Peptide?) OR FT=?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant human C type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant C-type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant C type natriuretic peptide? | 0 |
| ⁽¹⁾ Da zur Erstellung der Suchstrategie immer nur eine begrenzte Zahl an Eingabefeldern zur Verfügung steht wurden 6 separate Suchstrategien erstellt. Davon gingen 4 Suchstrategien mit Ergebnissen (Suchstrategien 1. 2, 3 und 5) in die finale Suchstrategie ein. | | | |

| Study Registry / Study Results Database | EMA Clinical Data | |
|--|--|--------------------------|
| Internetadresse | https://clinicaldata.ema.europa.eu https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search#div-btns | |
| Datum der Suche | 23. Juli 2021 | |
| Eingabeoberfläche 1 | Advanced Search | |
| Product Name | vosoritide | 0 |
| Active Substance | vosoritide | 0 |
| Active Substance | BMN 111 | 0 |
| Active Substance | BMN-111 | 0 |
| Active Substance | BMN111 | 0 |
| Marketing authorisation holder / applicant | Biomarin | (1, but another product) |
| Eingabeoberfläche 2 | Basic Search | |
| Basic Search Field | vosoritide | 0 |
| Basic Search Field | achondroplasia | 0 |
| Alle Treffer | 0 | |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da in der Suchstrategie das Studiendesign kein Ausschlussgrund ist, wurde dieselbe Strategie für die Identifikation von sowohl randomisierten kontrollierten als auch nicht randomisierten, und offenen Studien verwendet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nummer | Publikation | Ausschlussgrund |
|--------|---|-----------------|
| 1 | A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: Hormone research in paediatrics. 93(SUPPL 1):169-170, 2020. | Outcome |
| 2 | Erratum: department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): Lancet. 396(10257):1070-, 2020. | Studien Design |
| 3 | Anonymous. Erratum: Department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): The Lancet. 396 (10257) (pp 1070), 2020. Date of Publication: 10 Oct 2020.; 2020. | Studien Design |
| 4 | Calder AD, Foley P. Skeletal dysplasias: an overview: Paediatrics and Child Health (United Kingdom). 28 (2) (pp 84-92), 2018. Date of Publication: 01 Feb 2018.; 2018. | Intervention |
| 5 | Cheung MS. Drugs Used in Paediatric Bone and Calcium Disorders: Endocrine Development. 28 (pp 277-290), 2015. Date of Publication: 2015.; 2015. | Population |
| 6 | Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 25 (1) (no pagination), 2020. Article Number: 101075. Date of Publication: February 2020.; 2020. | Studien Design |
| 7 | Clark PA, Ramireddy K, Koneru M, Lipshutz S, McDermott S, Rivera-Colon G, et al. Achondroplasia: To treat or not to treat: Internet Journal of Internal Medicine. 14 (1) (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021. | Studien Design |
| 8 | Colligris B, Huete F, Guzman-Aranguez AI, Pintor J. Recent patents on Achondroplasia: Latest research development: Recent Patents on Regenerative Medicine. 3 (3) (pp 264-277), 2013. Date of Publication: 2013.; 2013. | Population |
| 9 | Euctr ES. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003836-11-ES . 2017. | Outcome |
| 10 | Euctr GB. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with | Outcome |

| | | |
|----|--|----------------|
| | achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001055-40-GB . 2020. | |
| 11 | Euctr GB. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003826-18-GB . 2018. | Outcome |
| 12 | Hodax JK, Divall SA. Update on methods to enhance growth: Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 27 (1) (pp 82-86), 2020. Date of Publication: 01 Feb 2020.; 2020. | Studien Design |
| 13 | Hogler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia: Wiener Medizinische Wochenschrift. 170 (5-6) (pp 104-111), 2020. Date of Publication: 01 Apr 2020.; 2020. | Studien Design |
| 14 | Hoyer-Kuhn H, Schonau E. Pharmacotherapy in rare skeletal diseases: Handbook of Experimental Pharmacology. 261 (pp 87-104), 2020. Date of Publication: 2020.; 2020. | Studien Design |
| 15 | JapicCTI J. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184167 . 2018. | Outcome |
| 16 | Jelin AC, O'Hare E, Blakemore K, Jelin EB, Valle D, Hoover-Fong J. Skeletal dysplasias: Growing therapy for growing bones: Frontiers in Pharmacology. 8 (MAR) (no pagination), 2017. Article Number: 79. Date of Publication: 06 Mar 2017.; 2017. | Studien Design |
| 17 | Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis: Human molecular genetics. 25 (R1) (pp R2-R8), 2016. Date of Publication: 15 Apr 2016.; 2016. | Studien Design |
| 18 | Krejci P. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia: The New England journal of medicine. 381 (13) (pp 1291), 2019. Date of Publication: 26 Sep 2019.; 2019. | Studien Design |
| 19 | Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: Pathogenesis and implications for future treatment: Current Opinion in Pediatrics. 22 (4) (pp 516-523), 2010. Date of Publication: August 2010.; 2010. | Studien Design |
| 20 | Legeai-Mallet L. C-type natriuretic peptide analog as therapy for achondroplasia: Endocrine Development. 30 (pp 98-105), 2016. Date of Publication: 2016.; 2016. | Studien Design |
| 21 | Miura K, Ozono K. [Clinical condition and therapy of bone diseases]. [Japanese]: Clinical calcium. 23 (12) (pp 1789-1794), 2013. Date of Publication: 01 Dec 2013.; 2013. | Studien Design |
| 22 | Nct. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554940 . 2020. | Outcome |
| 23 | Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197766 . 2017. | Outcome |

| | | |
|---|---|----------------|
| 24 | Nct. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583697 . 2018. | Outcome |
| 25 | Nikkel SM. Skeletal Dysplasias: What Every Bone Health Clinician Needs to Know: Current Osteoporosis Reports. 15 (5) (pp 419-424), 2017. Date of Publication: 01 Oct 2017.; 2017. | Studien Design |
| 26 | Nilsson O. [New treatments for achondroplasia may be efficacious in other forms of short stature]. [Swedish]. Lakartidningen. 2021;118(02):26.DOI | Studien Design |
| 27 | Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy: Developmental Dynamics. 246 (4) (pp 291-309), 2017. Date of Publication: 01 Apr 2017.; 2017. | Studien Design |
| 28 | Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 1. Date of Publication: 03 Jan 2019.; 2019. | Studien Design |
| 29 | Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'Idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation: Endocrine Connections. 10 (3) (pp R125-R138), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021. | Studien Design |
| 30 | Sabir AH, Cole T. The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 300. Date of Publication: 30 Dec 2019.; 2019. | Studien Design |
| 31 | Saroufim R, Eugster EA. Non-GH Agents and Novel Therapeutics in the Management of Short Stature: Indian Journal of Pediatrics. (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021. | Studien Design |
| 32 | Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and Emerging Therapeutic Options for the Management of Rare Skeletal Diseases: Pediatric Drugs. (no pagination), 2019. Date of Publication: 2019.; 2019. | Studien Design |
| 33 | Stevenson DA, Schill L, Schoyer L, Andresen BS, Bakker A, Bayrak-Toydemir P, et al. The Fourth International Symposium on Genetic Disorders of the Ras/MAPK pathway: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (8) (pp 1959-1966), 2016. Date of Publication: 01 Aug 2016.; 2016. | Studien Design |
| 34 | Throm S. Activities of the PDCO: Pharmazeutische Industrie. 80 (1) (pp 67), 2018. Date of Publication: 2018.; 2018. | Studien Design |
| 35 | Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy: Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 29 (3) (pp 353-366), 2015. Date of Publication: 01 Jun 2015.; 2015. | Studien Design |
| 36 | Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review: International Journal of Molecular Sciences. 22 (11) (no pagination), 2021. Article Number: 5573. Date of Publication: 01 Jun 2021.; 2021. | Studien Design |
| 37 | Yap P, Savarirayan R. Emerging targeted drug therapies in skeletal dysplasias: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (10) (pp 2596-2604), 2016. Date of Publication: 01 Oct 2016.; 2016. | Studien Design |
| Folgende Publikationen wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt: | | |

| | | |
|----|--|----------|
| 38 | Irving M, Bacino C, Cao X, Charrow J, Cormier-Daire V, Hartz P, et al. Vosoritide (BMN 111) in children with achondroplasia: Results from a phase 2, open-label, sequential cohort, dose-escalation study: Journal of Bone and Mineral Research. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR 2015. Seattle, WA United States. 30 (Supplement 1) (no pagination), 2015. Date of Publication: February 2015.; 2015. | Kein RCT |
| 39 | Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Dickson P, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: A 30 month update from an ongoing phase 2 clinical trial: Hormone Research in Paediatrics. Conference: 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE 2018. Athens Greece. 90 (Supplement 1) (pp 76), 2018. Date of Publication: September 2018.; 2018. | Kein RCT |
| 40 | Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia: New England Journal of Medicine. 381 (1) (pp 25-35), 2019. Date of Publication: 04 Jul 2019.; 2019. | Kein RCT |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Nummer | Publikation | Ausschlussgrund |
|--------|---|-----------------|
| 1 | A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: Hormone research in paediatrics. 93(SUPPL 1):169-170, 2020. | Outcome |
| 2 | Erratum: department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): Lancet. 396(10257):1070-, 2020. | Studien Design |
| 3 | Anonymous. Erratum: Department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): The Lancet. 396 (10257) (pp 1070), 2020. Date of Publication: 10 Oct 2020.; 2020. | Studien Design |
| 4 | Calder AD, Foley P. Skeletal dysplasias: an overview: Paediatrics and Child Health (United Kingdom). 28 (2) (pp 84-92), 2018. Date of Publication: 01 Feb 2018.; 2018. | Intervention |

| | | |
|----|---|----------------|
| 5 | Cheung MS. Drugs Used in Paediatric Bone and Calcium Disorders: Endocrine Development. 28 (pp 277-290), 2015. Date of Publication: 2015.; 2015. | Population |
| 6 | Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 25 (1) (no pagination), 2020. Article Number: 101075. Date of Publication: February 2020.; 2020. | Studien Design |
| 7 | Clark PA, Ramireddy K, Koneru M, Lipshutz S, McDermott S, Rivera-Colon G, et al. Achondroplasia: To treat or not to treat: Internet Journal of Internal Medicine. 14 (1) (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021. | Studien Design |
| 8 | Colligris B, Huete F, Guzman-Aranguez AI, Pintor J. Recent patents on Achondroplasia: Latest research development: Recent Patents on Regenerative Medicine. 3 (3) (pp 264-277), 2013. Date of Publication: 2013.; 2013. | Population |
| 9 | Euctr ES. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003836-11-ES . 2017. | Outcome |
| 10 | Euctr GB. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001055-40-GB . 2020. | Outcome |
| 11 | Euctr GB. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003826-18-GB . 2018. | Outcome |
| 12 | Hodax JK, Divall SA. Update on methods to enhance growth: Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 27 (1) (pp 82-86), 2020. Date of Publication: 01 Feb 2020.; 2020. | Studien Design |
| 13 | Hogler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia: Wiener Medizinische Wochenschrift. 170 (5-6) (pp 104-111), 2020. Date of Publication: 01 Apr 2020.; 2020. | Studien Design |
| 14 | Hoyer-Kuhn H, Schonau E. Pharmacotherapy in rare skeletal diseases: Handbook of Experimental Pharmacology. 261 (pp 87-104), 2020. Date of Publication: 2020.; 2020. | Studien Design |
| 15 | JapicCTI J. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184167 . 2018. | Outcome |
| 16 | Jelin AC, O'Hare E, Blakemore K, Jelin EB, Valle D, Hoover-Fong J. Skeletal dysplasias: Growing therapy for growing bones: Frontiers in Pharmacology. 8 (MAR) (no pagination), 2017. Article Number: 79. Date of Publication: 06 Mar 2017.; 2017. | Studien Design |

| | | |
|----|--|----------------|
| 17 | Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis: Human molecular genetics. 25 (R1) (pp R2-R8), 2016. Date of Publication: 15 Apr 2016.; 2016. | Studien Design |
| 18 | Krejci P. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia: The New England journal of medicine. 381 (13) (pp 1291), 2019. Date of Publication: 26 Sep 2019.; 2019. | Studien Design |
| 19 | Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: Pathogenesis and implications for future treatment: Current Opinion in Pediatrics. 22 (4) (pp 516-523), 2010. Date of Publication: August 2010.; 2010. | Studien Design |
| 20 | Legeai-Mallet L. C-type natriuretic peptide analog as therapy for achondroplasia: Endocrine Development. 30 (pp 98-105), 2016. Date of Publication: 2016.; 2016. | Studien Design |
| 21 | Miura K, Ozono K. [Clinical condition and therapy of bone diseases]. [Japanese]: Clinical calcium. 23 (12) (pp 1789-1794), 2013. Date of Publication: 01 Dec 2013.; 2013. | Studien Design |
| 22 | Nct. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554940 . 2020. | Outcome |
| 23 | Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197766 . 2017. | Outcome |
| 24 | Nct. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583697 . 2018. | Outcome |
| 25 | Nikkel SM. Skeletal Dysplasias: What Every Bone Health Clinician Needs to Know: Current Osteoporosis Reports. 15 (5) (pp 419-424), 2017. Date of Publication: 01 Oct 2017.; 2017. | Studien Design |
| 26 | Nilsson O. [New treatments for achondroplasia may be efficacious in other forms of short stature]. [Swedish]. Lakartidningen. 2021;118(02):26.DOI | Studien Design |
| 27 | Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy: Developmental Dynamics. 246 (4) (pp 291-309), 2017. Date of Publication: 01 Apr 2017.; 2017. | Studien Design |
| 28 | Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 1. Date of Publication: 03 Jan 2019.; 2019. | Studien Design |
| 29 | Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'Idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation: Endocrine Connections. 10 (3) (pp R125-R138), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021. | Studien Design |
| 30 | Sabir AH, Cole T. The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 300. Date of Publication: 30 Dec 2019.; 2019. | Studien Design |
| 31 | Saroufim R, Eugster EA. Non-GH Agents and Novel Therapeutics in the Management of Short Stature: Indian Journal of Pediatrics. (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021. | Studien Design |
| 32 | Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and Emerging Therapeutic Options for the Management of | Studien Design |

| | | |
|---|---|----------------|
| | Rare Skeletal Diseases: Pediatric Drugs. (no pagination), 2019. Date of Publication: 2019.; 2019. | |
| 33 | Stevenson DA, Schill L, Schoyer L, Andresen BS, Bakker A, Bayrak-Toydemir P, et al. The Fourth International Symposium on Genetic Disorders of the Ras/MAPK pathway: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (8) (pp 1959-1966), 2016. Date of Publication: 01 Aug 2016.; 2016. | Studien Design |
| 34 | Throm S. Activities of the PDCO: Pharmazeutische Industrie. 80 (1) (pp 67), 2018. Date of Publication: 2018.; 2018. | Studien Design |
| 35 | Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy: Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 29 (3) (pp 353-366), 2015. Date of Publication: 01 Jun 2015.; 2015. | Studien Design |
| 36 | Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review: International Journal of Molecular Sciences. 22 (11) (no pagination), 2021. Article Number: 5573. Date of Publication: 01 Jun 2021.; 2021. | Studien Design |
| 37 | Yap P, Savarirayan R. Emerging targeted drug therapies in skeletal dysplasias: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (10) (pp 2596-2604), 2016. Date of Publication: 01 Oct 2016.; 2016. | Studien Design |
| Folgende Publikationen wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich um randomisierte kontrollierte Studien handelt: | | |
| 38 | Polgreen L, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, et al. A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: Hormone Research in Paediatrics. Conference: 2020 Annual Meeting of the Pediatric Endocrine Society, PES 2020. Fort Worth, TX United States. 93 (SUPPL 1) (pp 169-170), 2020. Date of Publication: July 2020.; 2020. | RCT |
| 39 | Savarirayan R, Irving M, Maixner W, Thompson D, Offiah AC, Connolly DJ, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery: Science progress. 104 (1) (pp 368504211003782), 2021. Date of Publication: 01 Jan 2021.; 2021. | RCT |
| 40 | Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong J, et al. A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Children with Achondroplasia: Journal of Bone and Mineral Research. Conference: 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Virtual. 35 (SUPPL 1) (pp 18), 2020. Date of Publication: November 2020.; 2020. | RCT |
| 41 | Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial: The Lancet. 396 (10252) (pp | RCT |

| | | |
|--|---|--|
| | 684-692), 2020. Date of Publication: 5 - 11 September 2020.; 2020. | |
|--|---|--|

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nummer | Referenz | Ausschlussgrund |
|--|--|--------------------|
| 1 | Andrew Dauber, Children's National Research Institute. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. 2023. | Population |
| 2 | Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021. | Population |
| 3 | Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021. | Population |
| 4 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia. 2017-000701-212017. | Intervention |
| 5 | Pharmaceutical BioMarin. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers 2015 [Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01590446 . | Population |
| 6 | BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers. 2012. | Population |
| Folgende Registereinträge wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt: | | |
| 7 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2017-002404-28. | AMICE 302 |
| 8 | BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH). 2022. | ClinicalTrials 202 |
| 9 | BioMarin Pharmaceutical. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia. 2017. | ClinicalTrials 205 |
| 10 | BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2024. | ClinicalTrials 302 |
| 11 | BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2026. | ClinicalTrials 208 |
| 12 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2017-002404-28 2018. | EUCTR 302 |
| 13 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2013-004137-32 2014. | EUCTR 202 |
| 14 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-004004-30. | EUCTR 205 |

| | | |
|----|---|-----------|
| 15 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2018-004364-66 2019. | EUCTR 208 |
| 16 | Pharmaceutical BioMarin. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia 2020 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02055157]. | ICTRP 202 |
| 17 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 open-label long-term study of BMN 111 in children with Achondroplasia. EUCTR2018-004364-66-GB </TrialID>2019. | ICTRP 208 |
| 18 | Pharmaceutical BioMarin. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424018]. | ICTRP 302 |
| 19 | Pharmaceutical BioMarin. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989947]. | ICTRP 208 |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Nummer | Referenz | Ausschlussgrund |
|---|---|--------------------|
| 1 | Andrew Dauber, Children's National Research Institute. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. 2023. | Population |
| 2 | Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021. | Population |
| 3 | Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021. | Population |
| 4 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia. 2017-000701-212017. | Intervention |
| 5 | Pharmaceutical BioMarin. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers 2015 [Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01590446]. | Population |
| 6 | BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers. 2012. | Population |
| Folgende Registerinträge wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich um randomisierte kontrollierte Studien handelt: | | |
| 7 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-003836-11. | AMICE 301 |
| 8 | BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2019. | ClinicalTrials 301 |

| | | |
|----|---|--------------------|
| 9 | BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia. 2022. | ClinicalTrials 206 |
| 10 | BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia. 2026. | ClinicalTrials 209 |
| 11 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A randomized, controlled, open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicom. 2020-001055-40 2020. | EUCTR 209 |
| 12 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-003836-11 2017. | EUCTR 301 |
| 13 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months. 2016-003826-18 2018. | EUCTR 206 |
| 14 | Pharmaceutical BioMarin. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia 2020 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197766]. | ICTRP 301 |
| 15 | BioMarin Pharmaceutical Inc.(ICCC:EPS International Holdings Co Ltd.). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. JPRN-JapicCTI-184167 </TrialID>2021. | ICTRP 301 |
| 16 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003836-11]. | ICTRP 301 |
| 17 | BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003826-18]. | ICTRP 206 |
| 18 | BioMarin Pharmaceutical Inc. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia 2020 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001055-40]. | ICTRP 209 |
| 19 | Pharmaceutical BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583697]. | ICTRP 206 |
| 20 | Pharmaceutical BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554940]. | ICTRP 209 |

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-199 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-199 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-301 (NCT03197766, EudraCT 2015-003836-11)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan injiziertem Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern mit ACH, insbesondere die Beurteilung der AGV sowie weiteren Zielkriterien, nach 52 Wochen Behandlung. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Die Studie BMN 111-301 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie bei der die Probanden nach dem Zufallsprinzip 1:1 entweder Vosoritid oder Placebo erhielten. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Es gab insgesamt 4 Protokolländerungen.</p> <p><u>Protokolländerung 1, 28. November 2016</u></p> <p>Ergänzung des Abschnitts 9.3.3 bezüglich Geburtenkontrolle während und nach Studienteilnahme</p> <p><u>Protokolländerung 2, 27. April 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Obere Grenze der Altersspanne von weniger als 15 Jahren auf weniger als 18 Jahre erhöht. - Die Stratifizierung/Randomisierung erfolgt nun nach Tanner-Stadium und nicht mehr nach Altersgruppe. - Das Kriterium für den Ausschluss von Probanden von der Behandlung oder Beurteilung, "Proband hat nach Einschätzung des Prüfarztes fast die Größe eines Erwachsenen erreicht", wurde überarbeitet, um spezifischer zu sein. - Die Sprache der ISR-Fotos wurde überarbeitet. - Einschlusskriterium Nr. 1 bezüglich der informierten Einwilligung wurde überarbeitet, um anzugeben, dass Probanden, die während der Studie das 18. Lebensjahr erreichen, gebeten werden, ihre eigene schriftliche Einwilligung zu geben. - Einschlusskriterium #4 wurde überarbeitet, um die Voraussetzungen für den Eintritt in die Studie BMN 111-301 von BMN 111-901 zu präzisieren. - Neuer Abschnitt, Prozeduren aufgrund von ACH hinzugefügt. - Schwangerschaftstests, Formulierung hinzugefügt, die besagt, dass das Anfangsdatum der Menstruation erfasst wird. - Neuer Abschnitt, Ereignisse von besonderem Interesse, hinzugefügt. - Statistische Methoden und Bestimmung des Stichprobenumfangs, wurde grundlegend überarbeitet. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p><u>Protokolländerung 3, 05. Januar 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Bewertung der Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels im Vergleich zu Baseline wurde von den explorativen zu den sekundären Zielen verschoben. - Ausschlusskriterium Nr. 6 überarbeitet, um den Nachweis einer verringerten Wachstumsgeschwindigkeit (AGV < 1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten einzuschließen. - Ausschlusskriterium Nr. 15 wurde dahingehend überarbeitet, dass Probanden mit vorangegangenen knochenbezogenen Operationen teilnehmen können, wenn die Operation mindestens 6 Monate vor dem Screening statt 12 Monate zurückliegt, ausgenommen Zahnextraktionen. - Speichelcortisol, Serumprolaktin, FSH/LH und kognitive Bewertung mit dem CBCL als Sicherheitsbewertungen hinzugefügt. - Verwendung von Verhütungsmitteln während und nach der Studienteilnahme, rein gestagene hormonelle Verhütungsmittel wurden entfernt. - DXA-Scans umfassen nicht mehr Scans der Tibia. - Klinische Beurteilung der Hüfte, Anforderung, dass diese von einem Arzt, d.h. dem Prüfarzt oder Sub-Prüfer, durchgeführt werden muss, geändert in Beurteilung durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft. <p><u>Protokolländerung 4, 01. Februar 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die folgenden explorativen Ziele wurden in die sekundären Ziele verschoben: a. Veränderung der Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten im Vergleich zu Baseline. b. Wirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-pathologie durch Röntgen und DXA. c. Veränderungen der HRQoL und der funktionellen Unabhängigkeit. - Empfängnisverhütung in den Einschlusskriterien und Geburtenkontrolle während und nach der Studie aktualisiert. - Dauer der Studienteilnahme aktualisiert, um eine 4-wöchige Sicherheitsbeobachtung nach Woche 52 zu berücksichtigen. - Primäre und sekundäre Wirksamkeitsvariablen getrennt, so dass neue sekundäre Variablen einbezogen werden. - Ersetzt "18 Jahre alt" durch "Volljährigkeit". - Eingefügt "In Japan wurde die Rekrutierung der Probanden anfangs gestaffelt, mit einem Zeitfenster von mindestens 2 Wochen zwischen den ersten 4 rekrutierten Probanden". |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u>, die alle erfüllt sein mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eltern oder Erziehungsberechtigte sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch minderjährige Teilnehmer sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen (falls von den örtlichen Bestimmungen oder dem IRB/IEC/REB gefordert), nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Teilnehmer, die die Volljährigkeit während der Studie erreichten, wurden um ihre eigene schriftliche Einwilligung gebeten - 5 bis <18 Jahre alt bei Studieneintritt - ACH, klinisch belegt und bestätigt durch einen Gentest - mindestens 6-monatige Wachstumsbeurteilung vor Studienbeginn, einschließlich der Stehhöhe und derzeit aktive Teilnahme in Studie BMN 111-901 - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt waren oder mit der Menstruation begonnen hatten, mussten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening-Besuch vorlegen und bereit sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft, während der Teilnahme an der Studie eine Empfängnisverhütung gemäß Protokoll zu verwenden - Gehfähig und in der Lage, ohne Hilfe zu stehen - Willens und in der Lage, alle Studienverfahren durchzuführen - Betreuungspersonen sind bereit, täglich Injektionen zu verabreichen und das erforderliche Training zu absolvieren <p><u>Ausschlusskriterien</u> (bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war eine Teilnahme nicht möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypochondroplasie oder eine andere Erkrankung der Kleinwüchsigkeit als ACH (z.B. Trisomie 21, Pseudoachondroplasie). - eine der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose oder Hyperthyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Autoimmun-entzündliche Erkrankung (einschließlich Zöliakie, Lupus (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie und andere) • Entzündliche Darmerkrankungen • Autonome Neuropathie - Vorgeschichte mit einer der folgenden Erkrankungen: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz, definiert als Serumkreatinin >2 mg/dL • Chronische Anämie. • Systolischer Blutdruck (SBP) <70 mmHg an Baseline oder wiederkehrende symptomatische Hypotonie (definiert als Episoden mit niedrigem Blutdruck, die im Allgemeinen begleitet sind von Symptomen wie Schwindel, Ohnmacht) oder wiederholte symptomatische orthostatische Hypotonie • Herz- oder Gefäßerkrankungen, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzfunktionsstörung (abnormales Echokardiogramm einschließlich abnormal erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse) beim Screening-Besuch ○ Hypertrophe Kardiomyopathie ○ Pulmonale Hypertonie ○ Kongenitale Herzerkrankung ○ Zerebrovaskuläre Erkrankung ○ Aorteninsuffizienz oder andere klinisch signifikante Herzklappenfehlfunktion ○ Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Arrhythmien <p>- klinisch signifikanter Befund oder eine Arrhythmie auf dem Screening-EKG, die auf abnorme Herzfunktion oder Reizleitung oder Fridericias korrigiertes QT-Intervall (QTc-F) >450 msec. hindeuteten</p> <p>- instabiler Zustand, der wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff während der Studie erfordert (einschließlich fortschreitender zervikaler medullärer Kompression oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe</p> <p>- Nachweis einer verminderten Wachstumsgewindigkeit (AGV <1,5 cm/Jahr), beurteilt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten oder eines Wachstumsplattenschlusses (proximale Tibia, distales Femur) durch bilaterale Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten, einschließlich anterior-posteriorer (AP) und seitlicher Ansichten</p> <p>- Dokumentierter Vitamin-D-Mangel (Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D im Blut D <12 ng/mL oder <30 nmol/L)</p> <p>- Erforderlicher Einsatz eines Prüfpräparates vor Abschluss des Studienzeitraums</p> <p>- Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät in der Prüfphase innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening-Besuch erhalten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät in der Prüfphase zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs zu irgendeinem Zeitpunkt verwendet, einschließlich Vosoritid - Aktuelle chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, Angiotensin-Converting Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, Diuretika, Betablocker, Kalzium-Kanal-Blocker, Herzglykoside, systemische Anticholinergika, Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten, Medikamente, die die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Medikamente, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können - Behandlung mit Wachstumshormon, insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 oder anabolen Steroiden in den letzten 6 Monaten oder Behandlung von mehr als 6 Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt - Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel) in den vorangegangenen 12 Monaten - Geplante oder erwartete gliedmaßenverlängernde Operationen während des Studienzeitraums. Probanden mit vorangegangener gliedmaßenverlängernder Operation konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn die Operation mindestens 18 Monate vor dem Screening stattgefunden hat und die Heilung vollständig und ohne Folgeerscheinungen war - Geplante oder erwartete knochenchirurgische Eingriffe (d.h. Eingriffe mit Disruption der Knochenrinde, ausgenommen Zahnextraktion), während des Studienzeitraums. Probanden mit vorherigen chirurgischen Eingriffen am Knochen konnten an der Studie teilnehmen, wenn der Eingriff mindestens 6 Monate vor dem Screening stattfand und die Heilung ohne Folgeerscheinungen abgeschlossen war. - Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb 6 Monate vor dem Screening - Zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs schwanger oder stillend oder mit der Absicht, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie schwanger zu werden (selbst oder Partnerin) - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bei mindestens 3 × obere Grenze der Norm (ULN) oder Gesamtbilirubin mindestens 2 × ULN (außer bei bekannter Anamnese der Gilbert-Krankheit) - Vorgeschichte einer schweren, unbehandelten Schlafapnoe |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Neueinleitung einer Schlafapnoe-Behandlung (z.B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck oder schlafapnoemildernde Operation) in den letzten 2 Monaten vor dem Screening - Aktuelle Malignität, Malignität in der Vorgeschichte oder derzeitige Abklärung eines Verdachts auf eine bösartige Erkrankung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vosoritid oder seine Hilfsstoffe - Vorgeschichte einer Hüftoperationen oder Hüftdysplasie, die für ACH-Patienten untypisch ist - klinisch signifikante Hüftverletzung in den letzten 30 Tagen vor dem Screening - Anamnese von verrutschter Oberschenkelepiphyse (SCFE) oder avaskulärer Nekrose des Femurkopfes - nicht in der Lage, in Bauchlage flach zu liegen (für die Hüftuntersuchung erforderlich) - Abnorme Befunde bei der klinischen Basisuntersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden - Gleichzeitige Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Unbedenklichkeitsprüfungen, aus welchem Grund auch immer, beeinträchtigen würden - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc</p> <p>24 Studienzentren in sieben Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich), mit einer Obergrenze von 11 Probanden pro Zentrum.</p> |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Die Probanden erhielten entweder einmal täglich eine subkutane Injektion Vosoritid 15,0 µg/kg oder Placebo über einen 52-wöchigen Behandlungszeitraum, mit einer Rotation der Injektionsstelle alle 7 Tage.</p> <p>Vosoritid oder Placebo wurden anfänglich von Mitarbeitern in der Klinik vor Ort verabreicht. Bei guter Verträglichkeit und Erfüllung bestimmter Kriterien, erfolgte die Verabreichung durch die Betreuungsperson zu Hause, oder, wenn die Betreuungsperson nicht in der Lage oder nicht verfügbar war, durch einen häuslichen Pflegedienst.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der | Mit den folgenden Zielkriterien wird jeweils die mit Vosoritid behandelte Gruppe gegenüber den Kontrollpersonen in der Placebogruppe verglichen: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | <p>Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung der AGV in Woche 52 im Vergleich zu Baseline</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des z-Scores für die Körpergröße in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. - Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline. - Veränderung des Körperproportionsverhältnisses der Extremitäten im Vergleich zu Baseline (Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis der Länge des Oberschenkels zur Länge des Knies bis zur Ferse, Verhältnis Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge, Verhältnis zwischen Armlänge und Stehhöhe). - Knochenmorphologie/pathologie durch Röntgenaufnahmen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) (Knochenalter, z-Score für Knochenalter, Knochendichte (BMD), z-Score für Knochendichte, Knochenmineralmasse (BMC)). - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), gemessen mit den Fragebögen Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY[®]) und dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL[™]). - Funktionelle Unabhängigkeit, gemessen mit dem Functional Independence Measure (WeeFIM[®]) (vom Arzt berichtet). - Sicherheit und Verträglichkeit - Pharmakokinetik von Vosoritid. - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen (Anti-Vosoritid Gesamt-Antikörper (TAb), Antikörper Kreuzreaktivität mit endogenem CNP, ANP, und BNP (TAb), neutralisierende Antikörper (NAb). - Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels im Vergleich zu Baseline. <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung von Schlafstudienresultaten mittels Polysomnographie bei einer Untergruppe von Probanden (Vorhandensein und Schweregrad einer schlafbezogenen Atmungsstörung über Nacht durch Messung von Blutsauerstoffsättigung, Pulsfrequenz und Atemfluss (optional). - Biomarker der Vosoritid-Aktivität. - Genomische Biomarker |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p><u>Protokolländerung 3, 05. Januar 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber dem Ausgangswert wurde von den explorativen Zielkriterien zu den sekundären Zielen verschoben - Speichelcortisol, Serumprolaktin, FSH/LH und kognitive Beurteilung (mit CBCL) als zusätzliche Sicherheitsvariable ergänzt <p>Begründung: Hinzugefügt, um mögliche Auswirkungen von Vosoritid auf die Aktivierung der HPA-Achse zu beurteilen und um mögliche angstbedingte unerwünschte Ereignisse zu überwachen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinische Bewertung der Hüfte, Anforderung, von einem Arzt (Prüfarzt oder Unterprüfarzt) ausgefüllt zu werden wurde in eine Bewertung durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft geändert <p>Begründung: Damit andere entsprechend qualifizierte Fachkräfte des Gesundheitswesens (z. B. Physiotherapeuten, die diese Untersuchungen regelmäßig in der Klinik durchführen) die Beurteilung durchführen können.</p> <p><u>Protokolländerung 4, 01. Februar 2019</u></p> <p>Die folgenden explorativen Zielkriterien wurden zu den sekundären Zielen verschoben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten im Vergleich zu Baseline [§8.0, Synopsis, und zusätzliche entsprechende Abschnitte]. - Knochenmorphologie/-pathologie durch Röntgenaufnahmen und duale Röntgenabsorptiometrie (DXA) [§8.0 und zusätzliche entsprechende Abschnitte]. - Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und der funktionellen Unabhängigkeit, gemessen mit Lebensqualitätsfragebögen [§8.0 und weitere geeignete Abschnitte]. <p>Begründung: Aufgrund der Bedeutung von klinischen, morbiden und HRQoL-Ergebnissen bei ACH wurden alle klinischen Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von explorativ auf sekundär verschoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer der Probandenteilnahme auf 4-wöchige Sicherheitsnachuntersuchung nach Woche 52 verlängert. <p>Begründung: Die Nachbeobachtung nach der Studie wurde verlängert, um einen ausreichenden Zeitablauf bis zur endgültigen Sicherheitsnachbeobachtung zu gewährleisten, so dass potenziell arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse bereits aufgetreten sein sollten</p> |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Mindestens 110 Probanden mit ACH sollten rekrutiert werden. Mit 55 geplanten Probanden in jeder der beiden randomisierten Gruppen (eine Vosoritid-Gruppe und eine |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | Placebogruppe) beträgt die Power, um einen Unterschied von 1,75 cm/Jahr zwischen der Vosoritid-Gruppe und der Placebo-Gruppe in der Veränderung der AGV nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu erkennen, ungefähr 90 %, unter der Annahme, dass die gepoolte Standardabweichung der Veränderung der AGV im Vergleich zu Baseline 2,80 beträgt, unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Die Powerberechnung basiert auf den Daten der Studie BMN 111-202 (eine offene Phase-2-Dosis-Eskalationsstudie mit sequenzieller Kohorte) und der Studie BMN 111-901 (eine Studie zum natürlichen Verlauf bei pädiatrischen Probanden mit ACH). |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es waren keine formalen Zwischenanalysen geplant. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: - Nachweis von sowohl (1) Wachstumsplattenfusion (beurteilt durch Röntgenaufnahmen des distalen Femurs und proximaler Tibia) als auch (2) verminderter AGV (AGV <1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. - Schwerwiegendes oder intolerables unerwünschtes Ereignis - Medikation oder ein medizinisches Verfahren erforderlich, die/das durch den Prüfplan verboten ist. - Protokollverletzung durch Studienteilnehmer, Schwangerschaft oder zur Nachuntersuchung verloren |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Zentrales Randomisierungsschema unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/TWRS) |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Zuteilung in die zwei Behandlungsgruppen erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (etwa 50% pro Geschlecht, bis max. 55%) und Tanner-Stadium (Tanner-Stadium 1 oder Tanner-Stadium >1 (nicht mehr als 20%)). Für die sieben japanischen Teilnehmer wurde eine separate Randomisierung durchgeführt, um sicherzustellen, dass die japanischen Teilnehmer über die Behandlungsarme hinweg ausgeglichen waren. SAS Version 9.3 wurde verwendet, um die Randomisierungsliste mit Blockgröße 4 zu erstellen, die in jeder Schicht angewendet wurde. Um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern zu erreichen, wurden etwa 50 % jedes Geschlechts rekrutiert, wobei keines der beiden Geschlechter 55 % überschreiten soll. In Japan erfolgte die Rekrutierung der Probanden anfangs gestaffelt, mit einem |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Zeitfenster von mindestens zwei Wochen zwischen den ersten vier Probanden. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/IWRS) durchgeführt. Dadurch waren Probanden, Prüfärzte, Betreuer, die Injektionen verabreichten, und Gutachter, die Ergebnisdaten analysierten, für die Gruppenzuordnung maskiert. Die Randomisierungsliste wurde von der BioMarin Biometrics-Gruppe erst nach der endgültigen Datenbanksperre empfangen. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Ein unabhängiger Drittanbieter entwickelte den Randomisierungsplan, so dass BioMarin und das Personal vor Ort hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet blieben. Der Prüfarzt kontaktierte das zentrale Randomisierungssystem IVRS/IWRS, um einen Code für den Probanden zu erhalten, sobald dessen Eignung zur Teilnahme an der Studie festgestellt wurde. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Doppelte Verblindung Verblindung von Probanden, Prüfer, Monitor, Datenanalyst |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | <u>Vosoritid</u> : Lösung zur Injektion. Die Probanden erhielten 52 Wochen lang einmal täglich eine subkutane Injektion von 15 µg/kg Vosoritid <u>Placebo</u> : Lösung zur Injektion. Die Probanden erhielten 52 Wochen lang einmal täglich eine subkutane Injektion von Placebo Beides war verfügbar als lyophilisiertes, konservierungsmittelfreies, weißes bis gelbes Pulver zur Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke (WFI) und damit im Aussehen vergleichbar, auf dieselbe Weise rekonstituiert und mit Ausnahme von Vosoritid dieselben Bestandteile enthaltend. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Analyse des primären Endpunkts</u> : Die Veränderung der AGV wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen der AGV in Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Baseline AGV wurde in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe mindestens 6 Monate vor der Einschreibung in Studie BMN 111-301.</p> <p>Die individuellen Patientendaten für die 121 randomisierten Patienten wurden dann in einem ANCOVA-Modell ausgewertet</p> <p>Die folgende primäre Hypothese wurde getestet (zweiseitiger Test):</p> <p>Nullhypothese: Differenz der mittleren AGV-Änderung im Vergleich zu Baseline in Woche 52 zwischen Vosoritid-Gruppe und der Placebo-Gruppe = 0</p> <p>Alternativhypothese: Differenz der mittleren AGV-Änderung im Vergleich zu Baseline in Woche 52 zwischen Vosoritid-Gruppe und der Placebo-Gruppe \neq 0</p> <p>Die gesamte Typ-I-Fehlerrate für das Testen des primären und wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung eines ANCOVA-Modells wurde auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 mittels eines 3-stufigen seriellen Gatekeeping-Mehrfachvergleichs-Verfahren (MCP) kontrolliert. Demnach wurde nur dann zum nächsten Schritt übergegangen, wenn die Nullhypothesen innerhalb eines Schritts und des/der vorherigen Schritts/Schritte alle auf dem Signifikanzniveau 0,05 zugunsten von Vosoritid verworfen wurden. Wenn eine Nullhypothese innerhalb eines Schrittes nicht abgelehnt wurde oder abgelehnt wurde, aber nicht zugunsten von Vosoritid verworfen wurde, wurden die Hypothesentests aller nachfolgenden Schritte als nicht als bestätigend angesehen.</p> <p>Alle Hypothesentests waren zweiseitig. Die Modelle, die die den Behandlungsunterschied testeten, enthielten immer die folgenden Baseline-Kovariaten: Strata (männliches Tanner-Stadium I, weibliches Tanner-Stadium I, männliches Tanner-Stadium >I, weibliches Tanner-Stadium >I); Alter, AGV und z-Score für Körpergröße.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Daten:</u></p> <p>Für die primäre Endpunktanalyse sollte ein multiples Imputationsverfahren (PROC MI) verwendet werden, um fehlende Daten zu berücksichtigen. Für den Fall, dass nicht genügend Daten für die Anwendung dieses Verfahrens zur Verfügung stehen, sollte ein alternativer Ansatz verwendet werden, indem die AGV an Baseline auf die letzte verfügbare Größenmessung angewendet wird. Da es nur zwei Patienten mit fehlenden Daten gab, wurde dieser Ansatz daher für die primäre Endpunktanalyse verwendet.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Konfirmatorische statistische Tests mit Kontrolle für die Fehlerrate vom Typ I wurden nur für die primäre Analyse und zwei wichtige sekundäre Endpunkte (z-Score für Körpergröße, Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment) durchgeführt. Über diese Analysen hinaus gab es keine Kontrolle für Multiplizität.</p> <p>Es wurden nicht-konfirmatorische statistische Tests für die Wachstumsmaße und Körperproportionsverhältnis-Endpunkte durchgeführt, indem das ANCOVA-Modell der primären Analyse angewendet wurde. Der Ausgangswert des betrachteten Endpunktes wurde jeweils als zusätzliche Kovariate mit einbezogen. Mit Ausnahme der Sitzhöhe und der Stehhöhe wurden keine fehlenden Werte aus Woche 52 imputiert.</p> <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit:</u></p> <p>Deskriptive Statistik</p> <p>Für alle unerwünschten Ereignisse Erhebung der Inzidenz, des Schweregrads (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4), und eines potenziellen Zusammenhangs mit der Studienmedikation</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.</p> <p><u>Analysen-Datensätze:</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> nach dem Intention-to-treat-Prinzip definiert und umfasste alle randomisierten Probanden. Das FAS wurde zur Darstellung der Baseline-Charakteristika und der Wirksamkeitsdaten nach randomisierter Behandlungsgruppe verwendet. Alle Auflistungen, mit Ausnahme von Screening-Ausfällen, wurden im FAS erstellt.</p> <p><u>Per-Protocol Set:</u> Untergruppe der FAS-Population, die mit dem Protokoll konform war (bestimmt in Übereinstimmung mit der ICH E9-Richtlinie)</p> <p><u>Sicherheits Population:</u> Untergruppe der FAS-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Geschlecht (männlich/weiblich) -Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8, ≥ 8 bis < 11, ≥ 11 bis < 15, ≥ 15 bis < 18 Jahre) -Tanner Stadium bei Studienbeginn (I, >I) -Stratum (Männlich Tanner Stadium I, weiblich Tanner Stadium I, männlich Tanner Stadium >I, weiblich Tanner Stadium >I) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|---|
| | | - z-Score für Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4) -AGV bei Studienbeginn (≤ 3.5 cm/Jahr, > 3.5 bis ≤ 4.5 cm/Jahr, ≥ 4.5 cm/Jahr) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) 121 Patienten randomisiert b) Vosoritid-Gruppe: 60 Patienten Placebo-Gruppe: 61 Patienten c) Full analysis set: Vosoritid-Gruppe: 60 Patienten Placebo-Gruppe: 61 Patienten |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Vosoritid-Gruppe: 2 Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen. (n=1 nach 2 Tagen aufgrund von Schmerzen bei der Injektion, n=1 nach 6 Tagen aufgrund von Angst vor Nadeln) Placebo-Gruppe: 0 Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Beginn der Rekrutierung: 12 Dez 2016 Abschlussdatum der Studie (global): 30 Okt 2019 Studiendatenbank Sperrung: 5 Dez 2019 Finale Analyse: 21 Apr 2020 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Geplant abgeschlossen. Alle 119 Studienteilnehmer werden in die Erweiterungsstudie BMN 111-302 aufgenommen und mit Vosoritid behandelt, bis die Patienten die endgültige Erwachsenengröße erreichen. |
| a: nach CONSORT 2010. Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Datenschnitt: 05. Dezember 2019 | | |

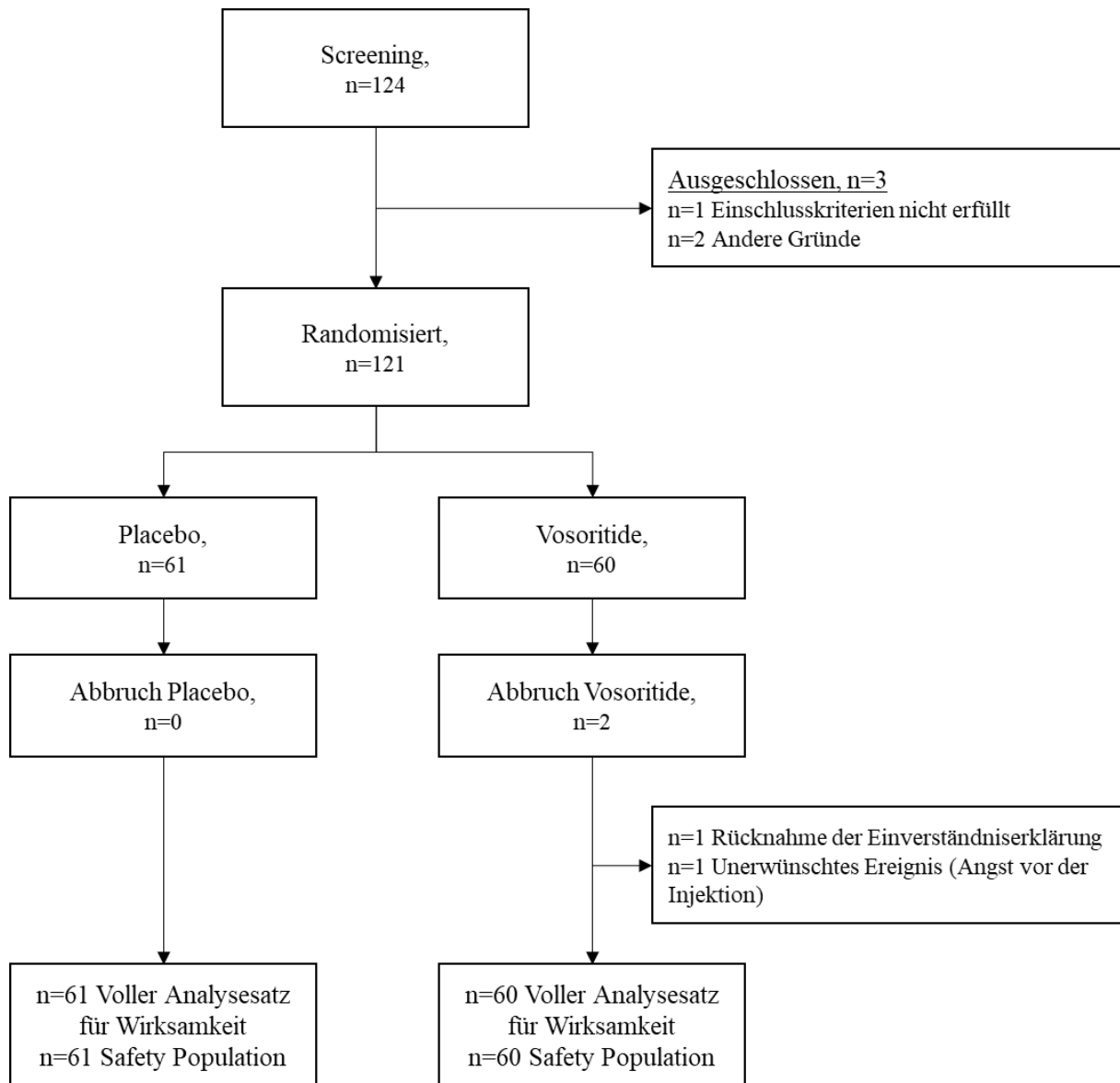


Abbildung 4-47: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-301

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020;

Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-302 (NCT03424018, EudraCT 2017-002404-28)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Die Studie BMN 111-302 ist eine laufende multizentrische Phase-3-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Vosoritid-Behandlung in Bezug auf Wachstum bei Kindern mit ACH, die die Studie BMN 111-301 abgeschlossen hatten.</p> <p>Insbesondere erlaubt diese Studie eine Bewertung der Auswirkungen einer fortgesetzten Vosoritid-Behandlung über 12 Monate hinaus bei jenen Probanden, die zuvor Vosoritid in Studie BMN 111-301 erhalten haben, und eine Bewertung des anfänglichen Ansprechens auf die Behandlung mit Vosoritid bei denjenigen, die von Placebo in der Studie BMN 111-301 umgestellt wurden.</p> <p>Diese Langzeitstudie wird auch Daten darüber liefern, ob die Behandlung mit Vosoritid von Kindern mit ACH zu einem pubertären Wachstumsschub führt, der bei dieser Erkrankung anscheinend nicht auftritt, und die Möglichkeit bieten, etwaige mit der Langzeittherapie verbundenen Risiken zu erkennen.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Eine offene Phase 3-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Kindern mit ACH.</p> <p>Probanden die ein Jahr mit Vosoritid oder Placebo in der Studie BMN 111-301 behandelt wurden, wurden in die Verlängerungsstudie BMN 111-302 aufgenommen. Sie erhalten 15 µg/kg Vosoritid täglich.</p> <p>Die Studienteilnahme dauert entweder bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH, near-final adult height), definiert als Nachweis des Wachstumsplattenschlusses und <1,5 cm/Jahr AGV) oder 5 Jahre, wenn NFAH vor Ende des 5-Jahres-Zeitraums auftritt.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Insgesamt gab es vier Veränderungen des Studienprotokolls (Finalisiert am 10. August 2017).</p> <p><u>Protokolländerung 1, 25. April 2018</u></p> <p>- Die Bewertung der Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber Baseline wurde von den explorativen zu den sekundären Zielkriterien verschoben, in Übereinstimmung mit der Studie BMN 111-301.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>- Hinzufügen von Kriterien für die Auslösung einer DMC-Überprüfung. Eine DMC-Überprüfung findet statt, wenn ein Proband eine AGV von < 3,5 cm/Jahr aufweist, gemessen über zwei separate und aufeinanderfolgende 6-Monats-Zeiträume, um sicherzustellen, dass Patienten, die nicht mehr von dem Medikament profitieren, so früh wie möglich identifiziert werden.</p> <p>- Speichelcortisol, Serumprolaktin, FSH/LH-Spiegel und eine kognitive Beurteilung mit der Child Behavioral Checklist (CBCL) wurden als Sicherheitsbeurteilungen hinzugefügt, um mögliche Auswirkungen von Vosoritid auf die Aktivierung der HPA-Achse zu beurteilen und die CBCL zur Überwachung möglicher angstbedingter unerwünschter Ereignisse.</p> <p>- Zusätzliche Schilddrüsenfunktionsmessungen werden bei Probanden erhoben, die die Behandlung abgebrochen haben und noch nicht die nahezu endgültige Erwachsenengröße erreicht haben (Studienende/ETV) und bei Probanden, die die nahezu endgültige Erwachsenengröße erreicht haben (NFAH; alle 52 Wochen und in Woche 260). Hinzugefügt, um mögliche Effekte von Vosoritid auf die Aktivierung der HPA-Achse zu beurteilen.</p> <p>- Für Probanden, die die Studie abbrechen und noch nicht die nahezu endgültige Erwachsenengröße erreicht haben, wurden Verfahren für einen Besuch am Ende der Studie/vorzeitiger Abbruchbesuch hinzugefügt. Für Probanden, die die Studie abbrechen und die NFAH erreicht haben, wurden Verfahren für einen Besuch in Woche 260 hinzugefügt. Es wurden Verfahren für den 52-Wochen-Zeitpunkt hinzugefügt. Probanden, die die Therapie vor Erreichen der endgültigen Erwachsenengröße abbrechen, werden gebeten, die Studie fortzusetzen und sich bis zum Ende des 5-Jahres-Zeitraums des Studienprotokolls allen Studienuntersuchungen zu unterziehen. Am Ende der 5-Jahres-Periode werden die Probanden einer End-of-Study-Visite unterzogen. Sollten sich die Probanden entscheiden, die Therapie abzubrechen und nicht mit dem Studienprotokoll fortzufahren, werden sie gebeten, sich einem vorzeitigen Abbruchbesuch zu unterziehen.</p> <p>- Die Untersuchungen für DXA, Röntgenaufnahmen der linken Hand und des Handgelenks sowie bilaterale Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten wurden überarbeitet und finden nun alle 52 Wochen statt alle 6 Monate statt.</p> <p>Es ist nicht zu erwarten, dass sich das Erscheinungsbild der DXA und der Epiphysen (sowohl der Hand als auch der unteren Extremitäten) über einen Zeitraum von 6 Monaten signifikant verändert. Die Verringerung der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Häufigkeit von DXA-Scans und Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten wird die kumulative Strahlenbelastung reduzieren und gleichzeitig adäquate Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Veränderungen der Knochendichte, der Knochenmineralkonzentration und des Wachstumsplattenschlusses liefern. Probanden, die die endgültige Erwachsenengröße vor Ablauf der 5-Jahresfrist der Studie erreichen, werden vom Studienmedikament abgesetzt und gebeten, die Studie fortzusetzen und sich bis zum Ende der 5 Jahre dem gesamten Studienprotokoll zu unterziehen. Am Ende der 5-Jahres-Laufzeit (260 Wochen) werden sie einer abschließenden Bewertung einschließlich der Q26- und Q52-Wochen-Bewertungen unterzogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterium Nr. 1 wurde dahingehend überarbeitet, dass Probanden nicht teilnahmeberechtigt sind, wenn sie das Studienmedikament vor Abschluss der Studie BMN 111-301 dauerhaft abgesetzt haben, anstatt während der Studie. Dies dient zur Klärung. - Ausschlusskriterium Nr. 3 wurde dahingehend überarbeitet, dass es den Nachweis einer verringerten AGV (AGV <1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten beinhaltet. Wenn eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit unter 1,5 cm/Jahr beobachtet wird, werden zusätzlich innerhalb des letzten Jahres durchgeführte Knochenaltermessungen ausgewertet, um festzustellen, ob die Probanden die NFAH erreicht haben, und damit sicherzustellen, dass Probanden, deren Wachstum sich bereits signifikant verlangsamt hat und die möglicherweise bald die aktuellen Abbruchkriterien erfüllen, nicht unnötig dem Studienmedikament ausgesetzt werden. - Ausschlusskriterium #7 wurde überarbeitet, um festzulegen, dass eine Zahnextraktion nicht die Ausschlusskriterien erfüllt. Dies dient zur Klärung. - DXA-Scans umfassen nicht mehr den Tibia-Scan. Der Tibia-Scan wurde entfernt, weil DXA-Geräte nicht in der Lage sind, den Scan korrekt durchzuführen. - Unter Verwendung von Verhütungsmitteln während und nach der Studienteilnahme wurde die Verhütungsmethode "ausschließlich hormonelle Gestagenverhütung (oral, injizierbar, implantierbar)" gestrichen. Die ausschließlich hormonelle Gestagenverhütung wird nicht als hochwirksame Verhütungsmethode angesehen. -In der klinischen Bewertung der Hüfte wurde die Anforderung, dass die Bewertung von einem Arzt, d. h. dem Prüfarzt oder Sub-Prüfer, durchgeführt werden muss, in Bewertung durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft geändert, um anderen entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkräften |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>(wie z. B. Physiotherapeuten, die diese Untersuchungen regelmäßig in der Klinik durchführen können) die Möglichkeit zu geben, die Bewertung der Studie durchzuführen.</p> <p><u>Protokolländerung 2, 25. Juli 2018</u></p> <p>- Sprache bezüglich der Verwendung von Verhütungsmitteln wurde angepasst. Um Klarheit über die Anforderungen an die Anwendung hoch wirksamer Methoden bei weiblichen Teilnehmern und akzeptablen Methoden bei männlichen Teilnehmern zu schaffen, und um echte Abstinenz zu definieren und damit zu klären, wann sie als akzeptable Methode der Empfängnisverhütung gilt. Dies steht im Einklang mit den Clinical Trial Facilitation Group "Empfehlungen in Bezug auf Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien."</p> <p>Protokolländerung 3, am 04. Februar 2019</p> <p>- Die folgenden Studienziele wurden von explorativ auf sekundär verschoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunogenität von Vosoritide und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Veränderung der Körperproportionen an den Extremitäten gegenüber Baseline - Wirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-qualität mittels Röntgen und DXA <p>Aufgrund der Bedeutung von klinischen, Morbiditäts- und HRQoL-Ergebnissen bei ACH wurden alle klinischen Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von explorativ auf sekundär verschoben.</p> <p>- Die Sicherheitsüberwachung wurde zu Beginn der Studie erhöht. Diese Sicherheitsmaßnahme richtet sich an Patienten, die in der Studie BMN 111-301 Placebo erhalten haben und vor der Aufnahme in die Studie BMN 111-302 noch nie mit Vosoritid behandelt wurden.</p> <p>- Schilddrüsenfunktionstests werden jährlich bei Probanden durchgeführt, die das Studienmedikament einnehmen, sowie bei denjenigen, die das Studienmedikament abgesetzt haben, aber in der Studie verbleiben, um das optimale Wachstumspotenzial der Probanden zu überwachen und die Konsistenz des klinischen Studienprogramms sicherzustellen.</p> <p>- Die Ausschlusskriterien für geplante oder erwartete knochenbezogene Operationen (außer Zahnextraktion) während des Studienzeitraums oder kürzliche Frakturen der langen Knochen oder der Wirbelsäule vor dem</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Studienzeitraum wurden gestrichen. Diese Langzeitverlängerungsstudie ermöglicht die Bewertung von Vosoritid in Situationen, die die klinische Praxis widerspiegeln, wobei die Behandlung mit Vosoritid im Falle eines chirurgischen Eingriffs nicht dauerhaft abgesetzt, sondern nur vorübergehend unterbrochen wird, wenn der behandelnde Arzt dies für notwendig hält.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Kriterium zum Ausschluss von Probanden mit einer Fraktur der Röhrenknochen oder der Wirbelsäule innerhalb von 6 Monaten vor dem BMN 111-302 Baseline-Besuch wurde gestrichen. Gestrichen, weil eine Fraktur innerhalb von 6 Monaten vor der BMN 111-302 Baseline das Ereignis in den Zeitraum gelegt hätte, in dem der Proband an BMN 111-301 teilgenommen hat. - Für Probanden, die das Medikament einnehmen, wurde der Zeitplan für Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule von: Untersuchungen in Woche 104 und jährlich ab Jahr 5 auf einmal alle 2 Jahre geändert. Für Probanden, die die Behandlung abgebrochen haben, in der Studie verblieben sind und noch nicht die NFAH erreicht haben, wurden Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule alle 5 Jahre hinzugefügt. Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule sind mit einer erheblichen Strahlenbelastung verbunden und werden in 2-Jahres-Intervallen durchgeführt, um die Gesamtbelastung zu verringern. Die Röntgenuntersuchung im 5-Jahres-Intervall bei Probanden, die das Studienmedikament abgesetzt haben, wurde hinzugefügt, um mögliche anhaltende Auswirkungen der früheren Behandlung mit Vosoritid auf das Wachstum und die Morphologie der Wirbelsäule zu überwachen. - Für Probanden, die die Behandlung abgebrochen und ihre NFAH erreicht haben, wurde eine vorzeitige Beendigungsuntersuchung hinzugefügt. Diese Probanden werden wahrscheinlich älter sein (16 Jahre oder mehr) und werden gebeten, die Studie für weitere 5 Jahre ohne Behandlung fortzusetzen. Da bei diesen Probanden ein höheres Risiko besteht, die Studie vor Woche 260 abbrechen, bietet die vorzeitige Beendigung der Studie die Möglichkeit, die Daten zu erfassen, die bei der Untersuchung in Woche 260 erfasst worden wären. - Die Besuche zur vorzeitigen Beendigung wurden modifiziert: <ul style="list-style-type: none"> - Anthropometrische Messungen sollten nur durchgeführt werden, wenn der Proband die Studie nach Woche 13 abbricht (vorher, wenn in den vorangegangenen 6 Wochen nicht durchgeführt) - Röntgenaufnahmen der linken Hand und des Handgelenks sollten nur durchgeführt werden, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-----------------------|---|
| | | <p>wenn sie in den vorangegangenen 26 Wochen nicht durchgeführt wurden (vorher 3 Monate)</p> <p>- Röntgenaufnahmen der unteren Streckmuskulatur sollten nur durchgeführt werden, wenn sie in den vorangegangenen 26 Wochen nicht durchgeführt wurden (vorher 6 Wochen)</p> <p>Durch diese Änderungen werden die BMN 111-302-Besuche zur vorzeitigen Beendigung der Studie an die anderen Studien im klinischen Programm angepasst und tragen außerdem dazu bei, die Strahlenbelastung der Studienteilnehmer zu minimieren.</p> <p><u>Protokolländerung 4, 31.Juli 2019</u></p> <p>- Die optionale Schlafstudie wurde aus den Untersuchungszielen und -verfahren entfernt. Nur 9 Teilnehmer haben den optionalen Schlafstudien in BMN 111-301 zugestimmt und sind somit für die optionalen Schlafstudien in BMN 111-302 zugelassen. Mit dieser Anzahl von Patienten und dem Zeitplan der Schlafstudien in BMN 111-302 werden die Daten nicht aussagekräftig genug sein, um irgendwelche Schlussfolgerungen zu ziehen. In Anbetracht der Tatsache, dass andere laufende Studien mit Vosoritid Schlafstudien in systematischerer Weise einschließen, werden die optionalen Schlafstudien aus der BMN 111-302 entfernt.</p> <p>- Der Zeitplan für die telefonische Nachuntersuchung wurde für Probanden, die weiterhin das Studienmedikament einnehmen, geändert. Bisher erfolgte die Nachuntersuchung in den ersten 104 Wochen alle 4 Wochen und nach Woche 104 alle 8 Wochen. In Anbetracht der Einführung von elektronischen Tagebüchern wird es als ausreichend erachtet, die Häufigkeit der geplanten telefonischen Kontakte mit den Betreuern zu reduzieren, da die Probanden über einen längeren Zeitraum an der Studie teilnehmen. Die Betreuer werden gebeten, sich im Bedarfsfall zwischen den Studienbesuchen mit den Zentren in Verbindung zu setzen, um alle Fragen oder Bedenken zu besprechen.</p> <p>- IgE-Proben werden in BMN 111-301 in Woche 52 nicht entnommen; daher wurde der Hinweis auf diese Entnahme entfernt, um einen Fehler zu korrigieren</p> <p>- "Tab only" in Bezug auf die Immunogenitätsprobe wurde aus dem Zeitplan für Ereignisse (Probanden, die die Behandlung abgebrochen haben, aber weiter an der Studie teilnehmen) in Woche 52 und am Ende der Studie/ETV entfernt. Diese Änderung vereinheitlicht die Entnahme von Immunogenitätsproben mit allen anderen Besuchen in der Studie.</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u>, die alle erfüllt sein mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abgeschlossene Studie BMN 111-301 - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt sind oder mit der Menstruation begonnen haben, müssen einen negativen Schwangerschaftstest beim Baseline-Besuch vorweisen und bereit sein, sich während der Studie weiteren Schwangerschaftstests zu unterziehen - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft während der Teilnahme an der Studie eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden - Sie müssen bereit und in der Lage sein, alle Studieneingriffe durchzuführen. - Eltern oder Erziehungsberechtigte sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch minderjährige Prüfungsteilnehmer sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen (falls von den örtlichen Bestimmungen oder dem IRB/der unabhängigen Ethik-Kommission gefordert), nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Probanden, die in ihrem Land die Volljährigkeit während der Studie erreichen, werden bei Erreichen der gesetzlichen Volljährigkeit erneut um ihre eigene schriftliche Einwilligung gebeten. <p><u>Ausschlusskriterien</u> (bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war eine Teilnahme nicht möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauerhaftes Absetzen von Vosoritid oder Placebo vor Abschluss der Studie BMN 111-301 - Klinisch signifikanter Befund oder Arrhythmie auf dem Baseline-EKG, die auf eine abnorme Herzfunktion hinweisen - Nachweis einer verringerten Wachstumsgeschwindigkeit ($< 1,5$ cm/Jahr), beurteilt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, oder eines Wachstumsplattenschlusses (proximale Tibia, distales Femur) durch bilaterale Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten. - Einnahme eines Prüfpräparats vor Abschluss der Studie - Aktuelle Therapie mit Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie die Nierenfunktion verändern - Schwangere oder stillende Patientinnen oder solche, die planen, während der Studie schwanger zu werden - Gleichzeitige Erkrankungen oder Umstände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme oder die Sicherheitsbewertungen aus irgendeinem Grund beeinträchtigen würden. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | - Ein Zustand oder ein Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc 24 Studienzentren weltweit (USA, Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, UK) |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Alle Patienten werden täglich mit einer einmaligen Dosis von 15 µg/kg Vosoritid behandelt. |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit für das Wachstum bei Kindern mit ACH, die mit Vosoritid behandelt werden <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakokinetik von Vosoritid - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten - Knochenmorphologie/-qualität durch Röntgenaufnahmen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) - gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), gemessen mit dem Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY[®]) und dem PedsQL[™]-Fragebogen - funktionelle Unabhängigkeit, gemessen mit dem "Functional Independence Measure" (Wee-FIM), ein vom Arzt berichtetes Ergebnis - Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber dem Ausgangswert <p><u>Explorativer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Genomische Biomarker |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p><u>Protokolländerung 1, 25. April 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Bewertung der Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber Baseline wurde von den explorativen zu den sekundären Zielekriterien verschoben, in Übereinstimmung mit der Studie BMN 111-301 <p><u>Protokolländerung 3, am 04. Februar 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die folgenden Studienziele wurden von explorativ auf sekundär verschoben: <ul style="list-style-type: none"> - Immunogenität von Vosoritide und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Körperproportionen an den Extremitäten gegenüber Baseline - Wirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-qualität mittels Röntgen und DXA <p>Aufgrund der Bedeutung von klinischen, Morbiditäts- und HRQoL-Ergebnissen bei ACH wurden alle klinischen Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von explorativ auf sekundär verschoben.</p> |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Es wurde keine formale Berechnung der Fallzahlen durchgeführt. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Die Studie BMN 111-302 ist laufend. Die Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Oktober 2019.</p> <p>Es waren keine formalen Zwischenanalysen zur Aussichtslosigkeit/Wirksamkeit geplant.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erreichen des NFAH, nachgewiesen durch (1) Wachstumsplattenfusion ermittelt durch Röntgenaufnahmen des distalen Femurs und der proximalen Tibia und (2) eine verringerte AGV (AGV <1,5 cm/Jahr), die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten beurteilt wurde. Im Falle einer Nichtübereinstimmung von Bildgebung und AGV wird die Fortsetzung der Behandlung mit dem BioMarin Medical Monitor, dem Principal Investigator und dem DMC besprochen. - Schwerwiegendes oder intolerables unerwünschtes Ereignis - Anwendung einer Medikation oder eines medizinischen Verfahrens, die/das durch den Prüfplan verboten ist. - Protokollverletzung durch Studienteilnehmer, Schwangerschaft oder zur Nachuntersuchung verloren |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend. Es wurde kein Randomisierungsplan erstellt. Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Studie. Um eine Verzerrung zu minimieren, werden Prüfer und Probanden während der Dosierung in Studie BMN 111-302 bis zum Abschluss der Studie BMN 111-301 gegenüber der Behandlungszuweisung der Probanden in Studie BMN 111-301 verblindet bleiben. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Alle Probanden erhielten dieselbe Dosis Vosoritid |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Es werden insgesamt 4 Analysepopulationen für alle Zusammenfassungen und Analysen verwendet: <u>FAS (Full Analysis Set)</u> - definiert nach dem Intention-to-Treat-Prinzip und umfasst alle eingeschlossenen Probanden mit einer unterschriebenen Einverständniserklärung für die Studie BMN 111-302. Das FAS wird zur Darstellung der Baseline-Charakteristika und der Wirksamkeitsdaten verwendet. Alle Auflistungen, mit Ausnahme von Screening-Ausfällen, werden auf der FAS erstellt. <u>Sicherheitspopulation</u> - definiert als alle Probanden im FAS, die mindestens eine Dosis von Vosoritid in der Studie BMN 111-302 erhalten haben. Die Sicherheitspopulation wird für die Darstellung der Sicherheitszusammenfassungen verwendet. Probanden, die in der Studie BMN 111-301 in eine Behandlungsgruppe randomisiert wurden und nur das Studienmedikament der anderen Behandlungsgruppe erhielten, werden nach dem Arm des Studienmedikaments analysiert, den sie in der Studie BMN 111-301 erhalten haben. <u>PK-Population</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>- definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare PK-Konzentration in der Studie BMN 111-302 aufweisen.</p> <p><u>Immunogenitätspopulation</u></p> <p>- definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare Immunogenitätsprobe in der Studie BMN 111-302 aufweisen.</p> <p>Probanden, die in der Studie BMN 111-301 in eine Behandlungsgruppe randomisiert wurden und nur das Studienmedikament der anderen Behandlungsgruppe erhielten, werden nach dem Arm des Studienmedikaments analysiert, den sie in der Studie BMN 111-301 erhalten haben.</p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte werden auf Basis der FAS analysiert und umfassen Bewertungen, die bis zum Stichtag oder 45 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments in Studie BMN 111-302 erhoben werden.</p> <p>Bewertungen, die nach einer Gliedmaßenverlängerung oder der Verabreichung von Wachstumshormon/Gonadotropin-Releasing-Hormon erhoben wurden, sind weiterhin in den Zusammenfassungen enthalten, da die Probanden laut Protokoll nicht verpflichtet sind, die Behandlung für diese Eingriffe abzubrechen. Auflistungen werden alle berichteten Daten enthalten.</p> <p>Es ist nicht geplant, statistische Tests durchzuführen.</p> <p>Alle statistischen Analysen werden mit SAS® Version 9.4 oder einer späteren Version (SAS Institute, North Carolina, USA) durchgeführt und die Ergebnisse werden in Form von Tabellen, Listen und Grafiken dargestellt.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Nicht zutreffend, Studie noch laufend und Daten nach einem Jahr begrenzt |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung | 119 Probanden wurden rekrutiert, die Studie ist noch laufend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|---|---|
| | gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienstart: 12. Dezember 2017 Geschätztes Ende der Studie: Dezember 2024 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Laufend |
| a: nach CONSORT 2010. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 22. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 | | |

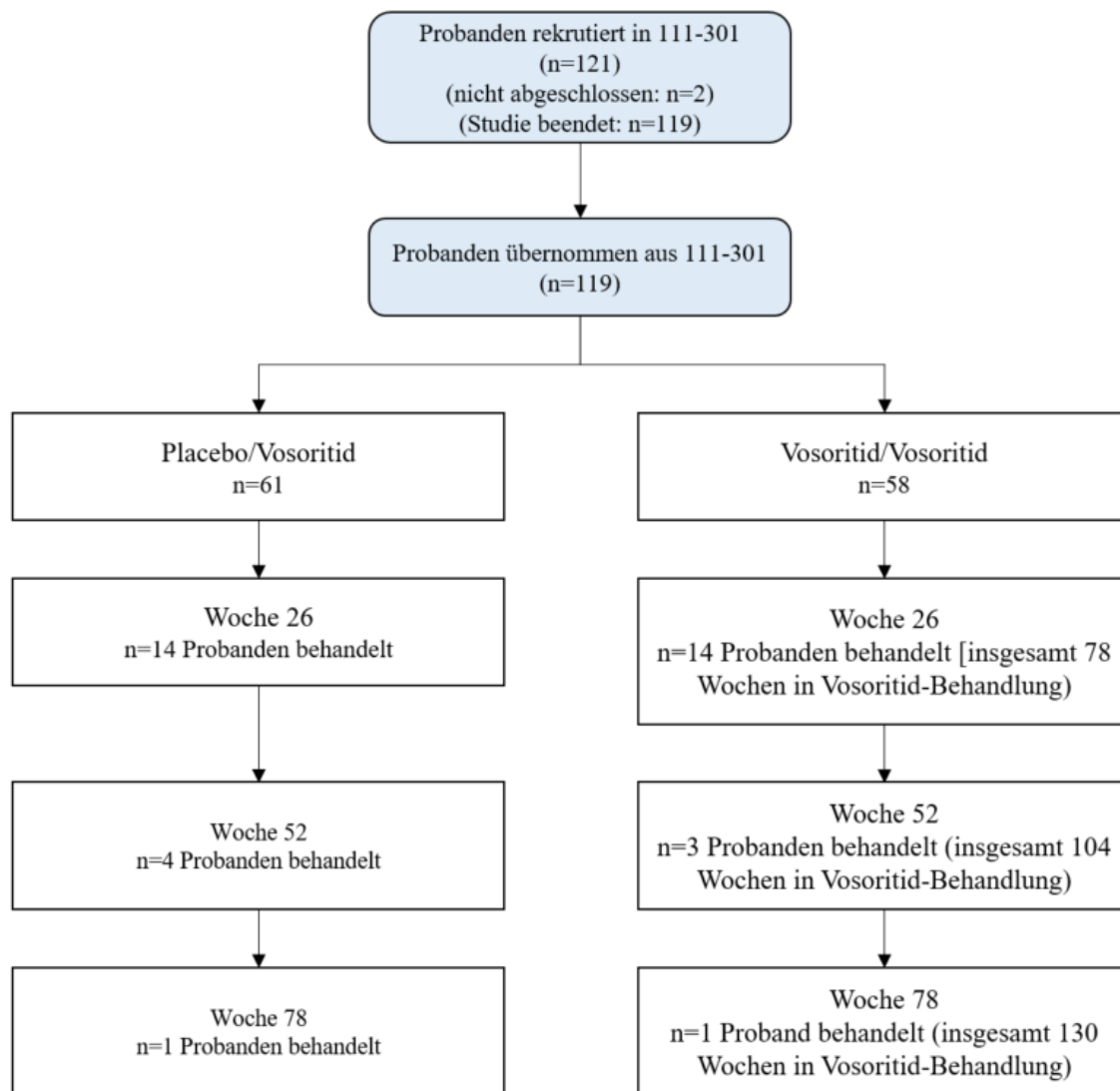


Abbildung 4-48: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-302

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Abbildung 9.1.1

Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-202 (NCT02055157, EudraCT 2013-004137-32)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Phase 2-Dosis-Eskalationsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei täglicher Verabreichung, bei Kindern (5 bis 14 Jahre) mit ACH. Die Gesamtdauer der Studie beträgt 24 Monate, aufgeteilt in zwei Phasen: <ul style="list-style-type: none"> • Initialisierungsphase von 6 Monaten • Optionale Verlängerungsphase von 18 Monaten Ebenfalls in diesem Zeitraum wurden die AGV, die Veränderung von Wachstumsparameter und der Körperproportionen beurteilt. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Die Studie BMN 111-202 ist eine Phase 2-, nicht randomisierte, offene, sequenzielle Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie. In allen vier Kohorten wurde Vosoritid in unterschiedlicher Dosis verabreicht. Maximal 5 Kinder von jedem Geschlecht konnten je Kohorte eingeschlossen werden, wenn die Gesamtgröße der Kohorte 8 oder 9 Probanden war. War die Größe der Kohorte 10 Probanden, konnten maximal 6 Kinder von jedem Geschlecht je Kohorte eingeschlossen werden. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Es gab insgesamt vier Protokolländerungen. <u>Protokolländerung 1, 03. Juni 2014</u> - eine optionale, offene Verlängerungsphase von ca. 18 Monaten wurde eingerichtet, die am Ende der ersten Phase der Studie beginnen soll, was zu einer Gesamtdauer von ca. 25 Monaten führt, einschließlich einer 1-monatigen Nachuntersuchung zur Sicherheit. Mit der Verlängerung dieser Phase-2-Studie konnte die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit sowie die längerfristigen Auswirkungen von Vosoritid auf das Wachstum bei Kindern mit ACH untersucht werden. <u>Protokolländerung 2, 08. Mai 2015</u> - es wurden höhere Dosen in zwei Kohorten in den ersten sechs Monaten der Studie festgelegt. In Kohorte 4 und 5 wurden Tagesdosen von 30 µg/kg bzw. bis zu 60 µg/kg Vosoritid ausgewählt. Die Absicht war, eine Exposition zu erreichen, von der eine weitere Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit erwartet wurde, bei weiterhin akzeptablem Sicherheitsprofil. - Zusätzlich wurden für alle Kohorten Baseline-Hüftuntersuchungen und eine Hüftüberwachung zum |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Screening der Auswirkungen auf die Hüftgelenke und/oder die Beweglichkeit hinzugefügt.</p> <p><u>Protokolländerung 3, 26. Oktober 2015.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Schilddrüsenfunktionstest wurde bei der Visite in Monat 24 hinzugefügt, um jegliche Veränderungen im Verlauf der offenen Verlängerungsphase der Studie BMN 111-202 zu beurteilen. - Ebenfalls festgelegt wurde, dass die Bewertung in Monat 24 als Baseline/Screening-Bewertungen für den Eintritt in Studie BMN 111-205 dient. Auf die Sicherheitsuntersuchung in Monat 25 wurde verzichtet, wenn ein Proband zu diesem Zeitpunkt in BMN 111-205 aufgenommen wurde. Diese Änderungen sorgten für einen ununterbrochenen Übergang von Probanden, welche Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben, in Studie BMN 111-205. <p><u>Protokolländerung 4, 22 August 2016.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Basierend auf den 6-Monats-Daten von Kohorte 4 wurde Kohorte 5 entfernt. Nach Beobachtungen in Kohorte 4 wurde nicht erwartet, dass höhere Dosen ein verbessertes Nutzen-Risiko-Profil zeigen. Daher wurde Kohorte 5 (tägliche Dosierung bis zu 60 µg/kg) nicht weiterverfolgt. <p><u>Frankreich-spezifische Protokolle</u></p> <p>Es wurden zwei Frankreich-spezifische Versionen des BMN 111 202-Protokolls implementiert.</p> <p><u>Frankreich Revision 1, 09. September 2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - legte fest, dass die Dosierung nicht von Eltern oder Betreuungspersonen verabreicht werden durfte. Die Zubereitung und Verabreichung des Studienmedikaments erfolgte durch Gesundheitspersonal während der gesamten Studiendauer. - aufgrund von Bedenken der Nationalen Sicherheitsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (ANSM) bezüglich des Blutvolumens, wurden in Frankreich keine Biomarker-Proben entnommen. <p><u>Revision 2</u> erlaubte höhere Dosis-Kohorten, aber diese Version wurde nicht umgesetzt.</p> <p><u>Revision 3, 30. Oktober 2015</u></p> <p>war eine Änderung der französischen Revision 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Dosis-Eskalation wurde auf 15 µg/kg begrenzt - Die Verfahren wurden um Baseline-Hüftbeurteilungen und Hüftüberwachung erweitert - Es wurden neue Ausschlusskriterien für eine Vorgeschichte von hüftbezogenen Problemen hinzugefügt |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden neue Abbruchkriterien für klinisch signifikante Befunde bei Hüftbeurteilungen und Hüftuntersuchungen hinzugefügt - Während in Revision 1 angegeben wurde, dass keine Blut-Biomarker gesammelt werden, wurde in Revision 3 klargestellt, dass Urinproben für die Biomarker-Analyse gesammelt werden würden |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eltern bzw. der/die Erziehungsberechtigte(n) sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch Probanden unter 18 Jahren waren bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. - Alter: 5 bis 14 Jahre - ACH, klinisch belegt und bestätigt durch einen Gentest - Mindestens 6-monatige Wachstumsbeurteilung direkt vor Studienbeginn, einschließlich Stehhöhe mindestens 6 Monate (+/- 10 Tage) vor dem Screening-Besuch für Studie BMN 111-202. - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt waren oder mit der Menstruation begonnen hatten, mussten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening-Besuch vorlegen und bereit sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft, während der Teilnahme an der Studie eine hochwirksame Empfängnisverhütung zu verwenden - Gehfähig und in der Lage, ohne Hilfe zu stehen - Willens und in der Lage, alle Studienverfahren durchzuführen - Eltern oder Betreuungspersonen sind bereit, täglich Injektionen zu verabreichen <p><u>Zusätzliches Einschlusskriterium für die optionale Verlängerungsphase:</u></p> <p>Angemessene schriftliche Einwilligung nach Aufklärung (und Zustimmung, falls zutreffend)</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Personen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, durften nicht an der Studie teilnehmen:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>- Hypochondroplasie oder eine andere Erkrankung der Kleinwüchsigkeit als ACH (z.B. Trisomie 21, Pseudoachondroplasie)</p> <p>- eine der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose oder Hyperthyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Autoimmun-entzündliche Erkrankung (einschließlich Zöliakie, Lupus (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie und andere) • Entzündliche Darmerkrankungen • Autonome Neuropathie • Kürzlich aufgetretene akute Erkrankung, die mit Volumenmangel einhergeht (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), die vor der ersten Dosis der Studienmedikation nicht vollständig abgeklungen ist <p>- instabiler Zustand, der wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff während der Studie erfordert (einschließlich fortschreitender zervikaler medullärer Kompression)</p> <p>- Wachstumsplatten verschmolzen</p> <p>- Vorgeschichte mit einer der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz, definiert als Serumkreatinin >2 mg/dL • Anämie. • Systolischer Blutdruck (SBP) <75 mmHg an Baseline oder wiederkehrende symptomatische Hypotonie (definiert als Episoden mit niedrigem Blutdruck, die im Allgemeinen begleitet sind von Symptomen wie Schwindel, Ohnmacht) oder wiederholte symptomatische orthostatische Hypotonie • Herz- oder Gefäßerkrankungen, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzfunktionsstörung (abnormales Echokardiogramm einschließlich abnormal erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse) beim Screening-Besuch ○ Hypertrophe Kardiomyopathie ○ Pulmonale Hypertonie ○ Kongenitale Herzerkrankung mit anhaltender Herzfunktionsstörung ○ Zerebrovaskuläre Erkrankung ○ Aorteninsuffizienz ○ Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Arrhythmien <p>- Einer der folgenden, bestätigten EKG-Befunde:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Rechts- oder linksatriale Vergrößerung oder ventrikuläre Hypertrophie • PR-Intervall >200 msec • QRS-Intervall >110 msec • Korrigierte QTc-F >450 msec • Atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades <p>- Dokumentierter Vitamin-D-Mangel (Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D im Blut D <12 ng/mL oder weniger)</p> <p>- Erforderlicher Einsatz eines Prüfpräparates vor Abschluss des Studienzeitraums</p> <p>- Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening-Besuch</p> <p>- Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät in der Prüfphase zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs zu irgendeinem Zeitpunkt</p> <p>- Aktuelle chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, Angiotensin-Converting Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, Diuretika, Betablocker, Kalzium-Kanal-Blocker, Herzglykoside, systemische Anticholinergika, alle Medikamente, die die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Medikamente, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können</p> <p>- Behandlung mit Wachstumshormon, insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 oder anabolen Steroiden in den letzten 6 Monaten oder Behandlung von mehr als 3 Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt</p> <p>- Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel)</p> <p>- Begleitmedikation, die das QT/QTcF-Intervall verlängert, innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor dem Screening-Besuch</p> <p>- Zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs schwanger oder stillend oder mit der Absicht, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie schwanger zu werden (selbst oder Partnerin)</p> <p>- Durchgeführte oder während des Studienzeitraums erwartete gliedmaßenverlängernde Operationen. Probanden mit vorangegangener gliedmaßenverlängernder Operation konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn die Operation mindestens 18 Monate vor dem Screening stattgefunden hat und die Heilung vollständig und ohne Folgeerscheinungen war</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb 6 Monate vor dem Screening (außergenommen Frakturen von Zehen oder Fingern) - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bei mindestens 3 × obere Grenze der Norm (ULN) oder Gesamtbilirubin mindestens 2 × ULN (außer bei bekannter Anamnese der Gilbert-Krankheit) - Nachweis einer schweren Schlafapnoe, die einen chirurgischen Eingriff oder kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP) benötigt (basierend auf der Screening-Schlafstudie) - Aktuelle Malignität, Malignität in der Vorgeschichte oder derzeitige Abklärung eines Verdachts auf eine bösartige Erkrankung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vosoritid oder seine Hilfsstoffe - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt - Gleichzeitig bestehende Krankheiten oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Sicherheitsbewertungen beeinträchtigen würden oder den Probanden prädisponieren würden für Hypotonie (z. B. kürzlich aufgetretene Gastroenteritis oder Dehydratation aus irgendeinem Grund) - Abnorme Befunde bei der klinischen Basisuntersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden - Vorgeschichte einer Hüftoperationen oder schwerer Hüftdysplasie - klinisch signifikante Hüftverletzung in den letzten 30 Tagen vor dem Screening - Anamnese von verrutschter Oberschenkelepiphyse (SCFE) oder avaskulärer Nekrose des Femurkopfes - nicht in der Lage, in Bauchlage flach zu liegen (für die Hüftuntersuchung erforderlich) <p><u>Zusätzliche Ausschlusskriterien für die optionale Verlängerungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Während der ersten 6 Monate der Studie wurden eingeschränkte Therapien angewendet - Dauerhaftes Absetzen von Vosoritid während der ersten 6 Monate der Studie |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc Neun Studienzentren in vier Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich). |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Während der Studie erhielten die Probanden Vosoritid in einem der folgenden täglichen Dosierungsschemata:</p> <p>Kohorte 1: tägliche Morgendosis 2,5 µg/kg</p> <p>Kohorte 2: tägliche Morgendosis 7,5 µg/kg</p> <p>Kohorte 3: tägliche Morgendosis 15,0 µg/kg</p> <p>Kohorte 4: tägliche Morgendosis 30,0 µg/kg</p> <p>Die Dosen konnten in jeden der üblichen SC-Bereiche (z.B. Oberarm, Oberschenkel, Bauch, Gesäß) verabreicht werden.</p> <p>Nach der Verabreichung jeder Dosis wurden die Probanden mindestens 30 Minuten lang beobachtet (länger, wenn es klinisch indiziert war), entweder in der Klinik oder bei den Probanden zu Hause (durch eine Krankenschwester zu Hause oder Elternteil oder Erziehungsberechtigten).</p> <p>Anweisungen für die häusliche Verabreichung des Studienmedikaments für Probanden, die sich für die Verabreichung durch Eltern oder Erziehungsberechtigte qualifizierten, wurden in der Vosoritid-Injektionsanleitung und der Injektions-DVD bereitgestellt.</p> <p><u>Dosis-Eskalationsplan während der ersten 6 Monate der Studie:</u></p> <p>Für jede Kohorte sollten 2 Sentinel-Probanden rekrutiert und überwacht werden. Nachdem beide Probanden Tag 10 erreicht hatten, fand eine Überprüfung durch ein Datenüberwachungskomitee (DMC) statt. Wenn die Abbruchkriterien nicht erfüllt waren und nach Überprüfung und Genehmigung durch das DMC wurde dann die restliche Kohorte aufgenommen.</p> <p>Die Probanden bekamen während des gesamten anfänglichen 6-monatigen Behandlungszeitraums ihre feste Tagesdosis.</p> <p>Die Probanden jeder Kohorte erhielten weiterhin die tägliche Vosoritid SC-Dosierung (Kohorte 1, 2,5 µg/kg; Kohorte 2, 7,5 µg/kg, Kohorte 3, 15 µg/kg und Kohorte 4, 30,0 µg/kg) für 6 Monate, sofern nicht die Abbruchkriterien erfüllt wurden.</p> <p>Wenn die Abbruchkriterien für einzelne Probanden oder die Kohorte nicht erfüllt waren, nachdem alle 8 bis 10 Probanden einer Kohorte die ersten 10 Tage der Kohortenbehandlung abgeschlossen hatten und nach der Überprüfung und Genehmigung durch das DMC, war diese Kohorte für die Aufnahme zugelassen.</p> <p><u>Optional, Open-label Extension Phase of the Study:</u></p> <p>In der optionalen Verlängerungsphase sollte die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Auswirkungen auf das Wachstum evaluiert werden. Am Tag 183/6-</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Monats-Besuch wurden die Probanden, die sich für eine weitere Teilnahme an der offenen Verlängerungsphase entschieden, gebeten eine separate Einverständniserklärung für die Verlängerungsphase zu unterschreiben. Diese Probanden erhielten das Studienmedikament an Tag 184, der gleichzeitig den Beginn der offenen Verlängerungsphase markierte. Die medikamentöse Behandlung wurde ohne Unterbrechung fortgesetzt. Probanden, die es ablehnten, an der offenen Verlängerungsphase teilzunehmen, kehrten am Tag 208 zur Sicherheitsbeobachtung zurück und schieden aus der Studie aus.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | <p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von täglichen SC-Injektionen von Vosoritid, verabreicht über eine Gesamtdauer von 24 Monaten, aufgeteilt in zwei Phasen: <ul style="list-style-type: none"> • eine anfängliche 6-monatige Phase • eine optionale 18-monatige Verlängerungsphase <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der AGV im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen der Körperproportionen (Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Unterschenkellänge und Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten) im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monate - Untersuchung der Expositions- und PK-Profile von Vosoritid bei Kindern mit ACH nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid in jeder Dosisstufe und über mehrere Tage <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der QCT-Knochenmineraldichte (BMD) im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen der Wachstumsplattenmorphologie im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Wachstum der langen Knochen und der Morphologie der Wirbelsäule nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>- Veränderungen der Schlafapnoe im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen über 6 Monate und bis zu 24 Monaten</p> <p>- Veränderungen des Bewegungsumfanges des Ellenbogengelenks im Vergleich zu Baseline mittels Goniometrie nach täglichen SC-Injektionen über 6 Monate und bis zu 24 Monaten</p> <p>- Veränderungen von Vosoritid-Aktivitäts-Biomarkern und Knochen-/Kollagen-Biomarkern gegenüber Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten</p> <p>- Beurteilung der Immunogenität von Baseline an und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid während der 6 Monate und bis zu 24 Monaten</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Fünfunddreißig pädiatrische Probanden mit ACH nahmen an dieser Studie teil. Es wurden keine formalen Berechnungen der Fallzahlen durchgeführt. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p><u>Zwischenanalysen</u></p> <p>Ein End-of-Phase-2-Proof-of-Concept-Bericht wurde im September 2016 erstellt. Der Bericht enthielt Analysen der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte bis zum Datenstichtag am 27. April 2016. Die Endergebnisse aus dem ersten 6-monatigen Zeitraum der Studie wurden für alle 4 Kohorten berichtet. Daten aus dem offenen Verlängerungszeitraum wurden für Probanden berichtet, die täglich mit Vosoritid in den Dosierungen 2,5 µg/kg, 7,5 µg/kg, 15 µg/kg und 30 µg/kg behandelt wurden, die bis zum Stichtag am 27. April 2016 verfügbar waren.</p> <p>Ein Datenüberwachungskomitee wurde mit der Überwachung der Sicherheit dieser Studie beauftragt. Das Datenmonitoring wurde während des gesamten Studienverlaufs regelmäßig (im Durchschnitt alle 4-6 Monate) durchgeführt.</p> <p><u>Individuelle Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Für einzelne Probanden sollte eine vorübergehende Aussetzung der Dosierung, eine dauerhafte Unterbrechung der Dosierung oder, in Ausnahmefällen, eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen werden und das DMC sollte (mindestens) informiert werden, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>- Jedes behandlungsbedingte unerwünschte Ereignis (treatment emergent adverse event) von mindestens Grad 3 (gemäß der aktuellen Version der Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] des National Cancer Institute), das vom Prüfarzt und/oder dem medizinischen Monitor des Sponsors beurteilt wurde</p> <p>- 2 UE Grad 2 bei demselben Probanden innerhalb von 1 Woche (gemäß der aktuellen Version der CTCAE), einschließlich 2 symptomatischer Hypotonie-Ereignisse innerhalb von 1 Woche (nicht dringende medizinische Intervention indiziert) oder jedes Hypotonie-Ereignis von Grad 3 (medizinische Intervention oder Krankenhausaufenthalt indiziert), bewertet durch den Prüfarzt und/oder den medizinischen Monitor des Sponsors</p> <p>- Verlängerung des QTc-Intervalls auf >500 Millisekunden (msek), ventrikuläre Tachykardie größer als 5 Schläge</p> <p>- Jegliche klinisch signifikante Verschlimmerung eines bestehenden disproportionalen Wachstums, festgestellt durch körperliche Messverhältnisse und/oder Beurteilungen des Prüfarztes auf der Grundlage von Bildgebungs-, Mess- oder klinischen Beobachtungsbefunden, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge • Verhältnis Oberschenkel- zu Unterschenkellänge • Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment <p>- Klinisch signifikante Verschlechterung der Knochenmorphologie, wie sie durch die Entwicklung einer Tibiaverkrümmung nachgewiesen wird, oder Verschlechterung einer bestehenden Tibiaverkrümmung, wie sie durch klinische oder radiologische Beurteilung beobachtet wird</p> <p>- Klinisch signifikante Verschlechterung des Bewegungsumfanges des Ellenbogengelenks basierend auf der klinischen Beurteilung und auf goniometrischen Messungen von Flexion-Extension</p> <p>- Befunde bei der klinischen Untersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen der Hüfte, die nach Entscheidung des Prüfarztes und in Absprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors und dem Orthopäden (falls erforderlich) als klinisch bedeutsam eingestuft werden</p> <p>Wenn der Proband ein Abbruchkriterium erfüllte, wurde der Proband nach Rücksprache des Prüfarztes mit dem medizinischen Monitor von BioMarin und dem DMC in der Regel mit der gleichen Dosis erneut herausgefordert. Wenn der Proband bei der erneuten Verabreichung die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Abbruchkriterien erfüllte oder wenn die erneute Verabreichung mit derselben Dosis klinisch nicht indiziert war, wurden folgende weitere Optionen in Betracht gezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholung der Behandlung mit niedrigerer Dosis unter Berücksichtigung einer Aufwärts-Titration bis zur verträglichen Dosis/Kohorten-Dosis - Dauerhaftes Absetzen der Behandlung (mit fortdauernder Beurteilung in der Studie) <p><u>Kohorten Abbruchkriterien:</u></p> <p>Für jede offene Kohorte und alle Kohorten mit höherer Dosis sollte eine vorübergehende Aussetzung der Dosierung oder eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen und eine DMC-Überprüfung durchgeführt werden (mindestens), wenn eine der folgenden Situationen eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE von mindestens Grad 3 bei zwei beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, zwei symptomatische Hypotonieereignisse innerhalb von einer Woche bei zwei beliebigen Probanden, jeweils Grad 2 (nicht dringende medizinische Intervention indiziert), oder Hypotonieereignis von Grad 3 bei zwei beliebigen Probanden (dringende medizinische Intervention oder Krankenhauseinweisung indiziert), jeweils vom Prüfarzt und/oder der medizinischen Überwachungsperson des Sponsors beurteilt - UE Grad 4 oder 5 (gemäß der aktuellen Version der CTCAE) bei einem Probanden, durch den Prüfer und/oder den medizinischen Monitor des Sponsors festgestellt - Verlängerung des QTc-F-Intervalls > 500 msek bei 2 beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, ventrikuläre Tachykardie größer als 5 Schläge - klinisch signifikante Verschlimmerung eines bestehenden disproportionalen Wachstums bei 2 beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, durch körperliche Messkennzahlen und/oder Beurteilungen des Prüfarztes auf der Grundlage von Bildgebung, Messungen oder klinischen Beobachtungen festgestellt, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge • Verhältnis Oberschenkel- zu Unterschenkellänge • Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment - klinisch signifikante Verschlechterung der Knochenmorphologie bei 2 beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, belegt durch die Entwicklung einer tibialen Verkrümmung, oder eine Verschlimmerung einer bestehenden tibialen Verkrümmung, die durch eine klinische oder radiologische Beurteilung beobachtet wurde |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>- klinisch signifikante Verschlechterung des Bewegungsumfangs des Ellenbogengelenks bei 2 beliebigen Probanden, bestimmt durch goniometrische Messungen der Flexion-Extension</p> <p>- Zwei beliebige Probanden weisen bei der klinischen Untersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen der Hüfte Befunde auf, die nach Entscheidung des Hauptprüfarztes und, falls erforderlich, in Absprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors und dem Orthopäden als klinisch signifikant eingestuft werden</p> <p>- Jeder andere Grund bei dem das DMC zur vorübergehenden Unterbrechung der Kohortendosierung bis zur weiteren Überprüfung der Sicherheitsdaten riet</p> <p>Die Prüfzentren hatten einen Arbeitstag Zeit, um BioMarin ein Ereignis zu melden, das die Kriterien für einen individuellen oder kohortenweisen Abbruch erfüllte. Das DMC sollte die verfügbaren, relevanten Sicherheitsdaten innerhalb von 5 bis 7 Tagen, nachdem BioMarin über ein Ereignis informiert wurde, überprüfen. BioMarin sollte alle Standorte über die laufende Rekrutierung in die Studie und insbesondere über diese Rekrutierungspausen informieren, um sicherzustellen, dass keine Probanden behandelt wurden, bis die Bewertung abgeschlossen war. Auf der Grundlage seiner Überprüfung konnte das DMC eine der folgenden Empfehlungen aussprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fortführung der Kohorte und der sequenziellen Dosierung der Kohorten wie geplant mit zusätzlicher Sicherheitsüberwachung und/oder Sicherheitsüberprüfungen falls angezeigt - Fortsetzung der aktuellen Kohorte, aber Kohorten mit höherer Dosis würden niedrigere Dosen als geplant erhalten - Verringern der Kohortendosis und verringern der Dosen der nachfolgenden Kohorten - Verlängern der vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung, bis zusätzliche Daten verfügbar sind und/oder eine weitere Überprüfung/Beratung stattgefunden hat - Dauerhaftes Absetzen der Behandlung für alle Kohorten - Dosieren weiterer Probanden der Kohorte mit der gleichen Dosis <p>Die Dosis der Kohorte konnte, basierend auf der DMC-Überprüfung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, auf eine beliebige Vosoritid-Dosis zwischen 0,5 µg/kg und 30 µg/kg täglich geändert werden. Jeder Proband, der das Studienmedikament absetzte, sollte ermutigt werden, die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Untersuchungen für die Dauer der Studie zu vervollständigen. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend Es wurde kein Randomisierungsplan erstellt. Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend Die Studie BMN 111-202 war eine unverblindete Studie. Es wurde keine Verblindung durchgeführt. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Analyse Populationen:</u> Die folgenden Populationen wurden jeweils für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum und den Verlängerungszeitraum definiert. Die Anzahl der Probanden in jeder Population wurde für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum nach Kohorte und für den Verlängerungszeitraum nach Dosisstufe zusammengefasst. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p><u>Rekrutierte Population:</u> Alle Probanden, die eingewilligt hatten und für die Untersuchung in Frage kamen, wurden unter rekrutierte Probanden aufgenommen.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse-Population:</u> für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie den Verlängerungszeitraum: - alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die Sicherheitsanalyse im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum und im gesamten Studienzeitraum verwendet wurden. Die Population für die Sicherheitsanalyse der Verlängerung besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im Verlängerungszeitraum erhalten haben und für die Sicherheitsanalyse im Verlängerungszeitraum verwendet wurden.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse-Population:</u> für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie den Verlängerungszeitraum: - alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten und für jeden Wirksamkeitsendpunkt im entsprechenden Zeitraum Nachbehandlungsdaten hatten</p> <p><u>PK-Analyse Population:</u> für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie den Verlängerungszeitraum: - alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung in dieser Studie erhalten hatten und für die im entsprechenden Zeitraum irgendwelche PK-Informationen nach der Behandlung vorlagen.</p> <p><u>Wirksamkeits-Analysen:</u> Die Wirksamkeitsanalyse wurde für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum und den gesamten Studienzeitraum durchgeführt. Für jeden der beiden Zeiträume wurden alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und die im entsprechenden Zeitraum Nachbehandlungsdaten für einen Wirksamkeitsendpunkt aufweisen, in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt einbezogen. Die Baseline-Werte der Wachstumsgeschwindigkeit wurden in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 festgelegt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe in den letzten 6 Monaten vor der Einschreibung in Studie BMN 111-202. Die Daten aus Studie BMN 111-901 von bis 12 Monate und bis 6 Monate vor der Behandlung sind in den Ergebnissen zur Wirksamkeit zusammengefasst. Der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Baseline-Wert für andere Wirksamkeitsendpunkte wurde als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis definiert.</p> <p>Die AGV, basierend auf den Messungen der Stehhöhe zu jedem 6-Monats-Zeitpunkt, wurde mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Der Test der Hypothese, dass sich die AGV gegenüber dem Ausgangswert nicht verändert, wurde mittels eines gepaarten t-Tests für den ersten 6-Monats-Zeitraum durchgeführt und der p-Wert wurde als deskriptiv betrachtet.</p> <p>Die Veränderung der Körperproportionsverhältnisse (Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkel- zu Unterschenkellänge und Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment) vom Baseline bis zu jedem geplanten Zeitpunkt wurde auf ähnliche Weise zusammengefasst und zum ersten 6-Monats-Zeitpunkt getestet.</p> <p>Die gemessene Körpergröße wurde in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standard-Score (SDS), auch z-Score genannt, umgerechnet, indem sie mit Referenzstandards verglichen wurde, die von Kindern mit durchschnittlicher Statur aus der Datenbank der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) abgeleitet wurden. Der z-Score wurde ähnlich wie die AGV zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden nach Dosis-Kohorte und für alle Kohorten zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Andere anthropometrische Maße (Sitzhöhe, Gewicht, Kopfumfang, Ober- und Unterarm und Bein, Hand und Fuß, etc.) wurden zu jedem Zeitpunkt zusammengefasst und auf Veränderungen im Vergleich zu Baseline ausgewertet.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen:</u></p> <p>Zu den Biomarkern gehörten die Bewertung des Knorpelumsatzes (carboxy-terminale Telopeptide des Typ-II-Kollagens, CTX-II), der Chondrozyten- und Osteoblastenaktivität (knochenspezifische alkalische Phosphatase, BSAP), der Knochenbildung (Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid, PINP), Knochenumsatz (Osteocalcin), Wachstumsplattenaktivität (Kollagen Typ X), CXM und Marker der Bioaktivität von Vosoritid (zyklisches Guanosim-Monophosphat, cGMP, N-terminales Propeptid von C-Typ natriuretischem Peptid, NT-proCNP, und atriales natriuretisches Peptid, ANP).</p> <p>Die Biomarker des Knochen- und Kollagenstoffwechsels (CTX-II, BSAP, PINP, Osteocalcin und CXM) wurden anhand des Wertes und der Veränderung zu Baseline zu den Werten vor der Dosis bei jedem geplanten Besuch</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>bewertet. Pharmakodynamische Aktivitäts-Biomarker (cGMP und ANP) wurden anhand der Veränderung von den Zeitpunkten vor der Dosis zu den Zeitpunkten nach der Dosis bei jedem geplanten Besuch ausgewertet. NTproCNP wurde sowohl für die Änderung von den Zeitpunkten vor der Dosis zu den Zeitpunkten nach der Dosis bei jedem Besuch als auch für die Änderung vom Ausgangswert zu den Werten vor der Dosis bei jedem Besuch ausgewertet.</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>Die Sicherheitsanalyse wurde für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum, den Verlängerungszeitraum und den gesamten Studienzeitraum durchgeführt. Für jeden der Zeiträume wurden alle Probanden in die Sicherheitsanalyse einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im entsprechenden Zeitraum erhalten hatten und über Informationen zur Sicherheit nach der Behandlung verfügten. Die Sicherheit wurde durch die Untersuchung der Inzidenz, des Schweregrads und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament aller während des Studienzeitraums gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) bewertet. Darüber hinaus wurden alle anderen Sicherheitsmaßnahmen einschließlich klinischer Laborwerte, Vitalparameter, Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm (ECHO) bewertet. Wenn nicht anders angegeben, wurde der Baseline-Wert für Sicherheitsendpunkte als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis definiert. Numerische Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, einschließlich n, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum. Unerwünschte Ereignisse wurden als Anzahl und Prozentsatz zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber Baseline wurde berechnet, wenn sowohl die Baseline- als auch die Post-Baseline-Ergebnisse keine fehlenden numerischen Werte aufwiesen.</p> <p>Für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum wurden, sofern nicht anders angegeben, Sicherheitsdaten für jede Kohorte und alle Kohorten zusammen dargestellt.</p> <p>Für den Verlängerungszeitraum wurden die Sicherheitsdaten, sofern nicht anders angegeben, nach Dosisstufen und für alle Kohorten zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Für den gesamten Studienzeitraum wurden, sofern nicht anders angegeben, die Sicherheitsdaten nach Dosisstufe und nach Kohorte sowie für alle Kohorten zusammenfassend dargestellt.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Probanden in den Kohorten 1 und 2 waren in mehreren Dosisstufen vertreten und wurden für jede Dosisstufe, die sie erhielten, einmal berücksichtigt.</p> <p>Die folgenden Regeln wurden angewandt, um die Sicherheitserhebung mit einer bestimmten Dosis zu verknüpfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UEs werden der Dosis zugeordnet, die am Tag des Beginns des UE eingenommen wurde - Für Mittelwert-Zusammenfassungen der Sicherheitsparameter bei Besuchen im Verlauf der Studie werden die Bewertungen am Tag der Eskalation unter der vorherigen Dosis zusammengefasst - Für Mittelwert-Zusammenfassungen, die Messungen vor und nach der Dosis an einem bestimmten Tag bewerten, werden die Bewertungen am Tag der Eskalation unter der neuen Dosis zusammengefasst <p>In allen Übersichtstabellen für Probanden, die die Behandlung abbrachen, wurden alle Sicherheitsbeurteilungen innerhalb von 30 Tagen ab dem Datum des Behandlungsabbruchs in die Übersichtstabellen aufgenommen.</p> <p><u>Immunogenitätsanalyse:</u></p> <p>Antikörper Tests (anti-drug-antibodies (ADA)-Tests) wurden mit validierten Immunogenitätsassays durchgeführt. Serumproben für ADA-Tests wurden bei jedem geplanten Besuch (gemäß Protokoll und Protokolländerungen) gesammelt. Zu den ADA-Tests gehörten Anti-BMN 111-Gesamtantikörper (TAb); TAb, die mit endogenem CNP, BNP oder ANP kreuzreagieren; und Anti-BMN 111 neutralisierende Antikörper (NAb). Der NAb-Test wurde nicht durchgeführt, wenn der TAb negativ war. Eine Auflistung für jeden ADA-Test wurde erstellt. Die Immunogenität wurde für den gesamten Studienzeitraum, nach Kohorte und für alle Kohorten zusammen zusammengefasst. Zusätzlich wurde die Immunogenität durch die Analyse von ADA-positiven und -negativen Probanden auf Korrelationen mit Maßen der Sicherheit und Wirksamkeit untersucht.</p> <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <p>Die PK-Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden nach Dosis-Kohorte und Besuch zusammengefasst.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Es wurden keine Subgruppen festgelegt |
| Resultate | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Rekrutierte Probanden: 35 Kohorte 1: 8 Kohorte 2: 8 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 9</p> <p>b) Probanden die die 6-monatige Phase beendeten: Kohorte 1: 7 Kohorte 2: 7 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8</p> <p>Probanden, die die 18-monatige Verlängerungsphase beendeten: Kohorte 1: 6 Kohorte 2: 6 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8</p> <p>c) Anzahl Probanden in der Auswertung des primären Endpunkts (Sicherheit und Verträglichkeit/Sicherheits-Population) Kohorte 1: 8 Kohorte 2: 8 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 9 Alle Kohorten: 35</p> <p>Anzahl Probanden in der Wirksamkeits Population: Kohorte 1: 8 Kohorte 2: 8 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8 Alle Kohorten: 34</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>Während der 6-monatigen Phase: Kohorte 1: Rücknahme der Einverständniserklärung n=1 Kohorte 2: Entscheidung des Prüfarztes n=1 Kohorte 3: - Kohorte 4: Unerwünschtes Ereignis n=1</p> <p>Während der 18-monatigen Verlängerungsphase: Kohorte 1: Rücknahme der Einverständniserklärung n=1</p> |

| Item^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|--|---|
| | | Kohorte 2: Verschluss der Wachstumsplatten n=1 Kohorte 3: - Kohorte 4: - |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Beginn der Rekrutierung (Studien Start): 13 Jan 2014 Letzte verabreichte Dosis (Studien Ende): 02 Okt 2017 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Geplant abgeschlossen |
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Datenschnitt: 27. April 2016 | | |

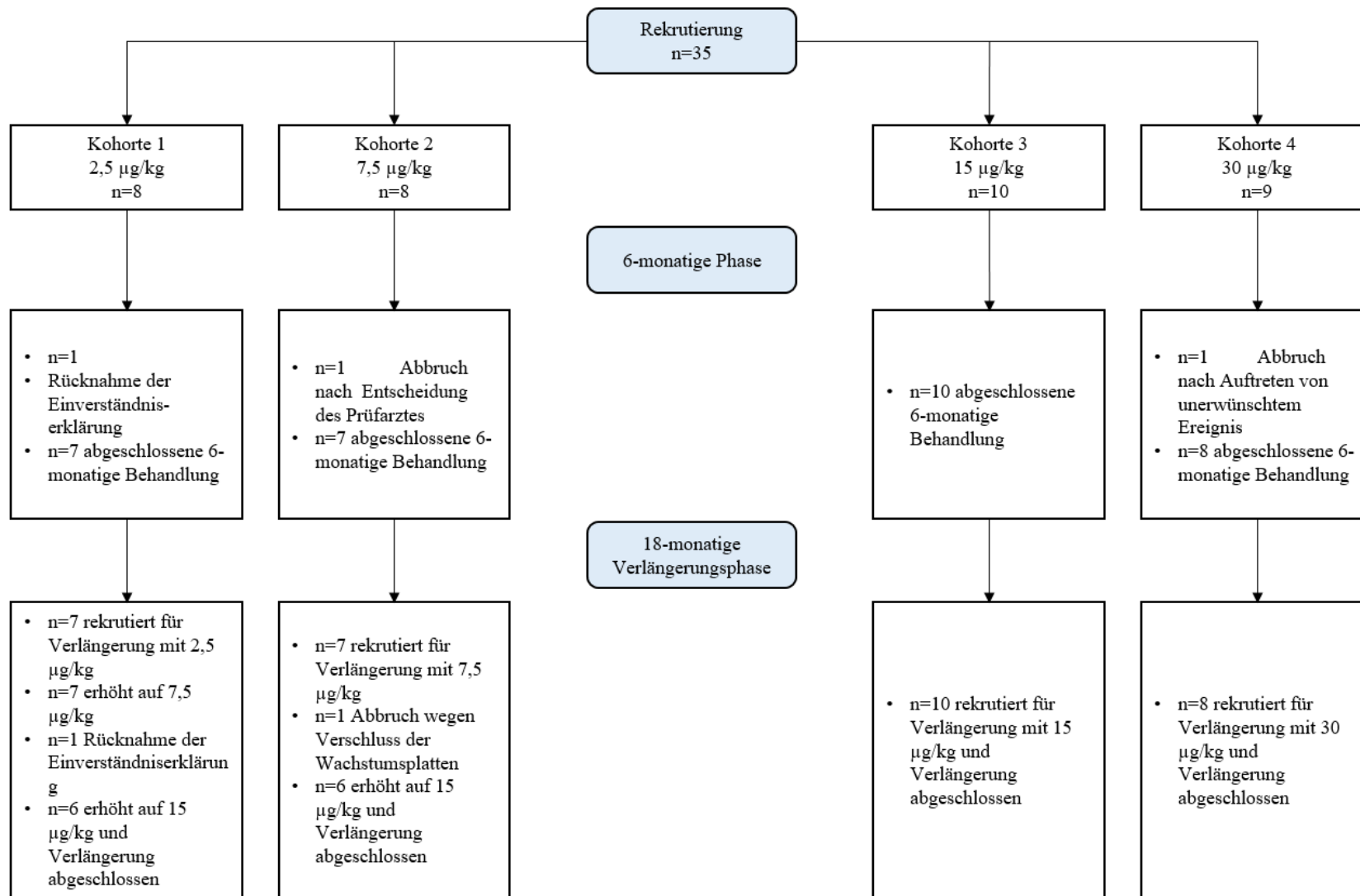


Abbildung 4-49: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-202

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Datenschnitt: 27. April 2016, Abbildung 10.1.1

Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-205 (NCT02724228, EudraCT 2015-004004-30)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Die Studie BMN 111-205 ist eine laufende multizentrische, offene Phase-2-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Vosoritid-Behandlung bei Kindern mit ACH, die die Studie BMN 111-202 abgeschlossen hatten. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Eine offene Phase-2-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Kindern mit ACH. Probanden, die zwei Jahre Vosoritid-Behandlung in der Studie BMN 111 202 abgeschlossen hatten, wurden in die Verlängerungsstudie BMN 111-205 aufgenommen. Sie erhielten weiterhin die gleiche stabile Dosis Vosoritid, die sie nach Abschluss der Studie BMN 111-202 erhalten hatten (15 oder 30 µg/kg täglich).</p> <p>Dauer der Studienteilnahme war entweder das Erreichen der annähernden Endgröße des Erwachsenenalters oder 5 Jahre, wenn die annähernde Endgröße des Erwachsenenalters vor dem Ende des 5-Jahres Zeitraums eintritt.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Es gab insgesamt vier Protokolländerungen.</p> <p><u>Protokolländerung 1, 20 April 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaftstest in den Ein-/Ausschlusskriterien wurde aktualisiert. - Die Sprache für die Meldung von unerwünschten Ereignissen an der Injektionsstelle wurde aktualisiert. Die Eltern/Betreuer sollten alle beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle in das Studientagebuch des Patienten eintragen, unabhängig vom Schweregrad. - Die Sprache des Biomarker-Tests wurde aktualisiert, um die potenzielle Messung des N-terminalen Propeptids des natriuretischen Peptids vom C-Typ (NTproCNP) aufzunehmen. NTproCNP wurde als zusätzlicher explorativer Blut-Biomarker der endogenen CNP-Produktion hinzugefügt, der für das Verständnis der Auswirkungen der Vosoritid-Behandlung nützlich sein könnte. - Die Formulierung bezüglich möglicher genetischer oder genomischer Tests von Untersuchungs- oder Restproben wurde dahingehend geändert, dass solche Tests erlaubt sind, solange der Proband/Betreuer ausdrücklich in solche Tests einwilligt. Eine separate Einwilligung wurde als Teil der Einwilligungserklärung aufgenommen, in der die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Probanden/Betreuer speziell gefragt wurden, ob sie mit genetischen oder genomischen Tests ihrer explorativen und restlichen Proben einverstanden sind.</p> <p>- Dem Besuch an Tag 1 wurde ein 14-Tage-Fenster hinzugefügt, entsprechend dem 2-Wochen-Fenster in Monat 24 der vorangegangenen Studie (BMN 111-202).</p> <p><u>Protokolländerung 2, 25 April 2018</u></p> <p>- Die Studie wurde so lange verlängert, bis die Probanden NFAH (near-final adult height; die nahezu endgültige Erwachsenengröße) erreicht haben, oder um 5 Jahre, falls NFAH vor dem Ende der 5-Jahres-Periode auftritt. Die verlängerte Dauer würde es ermöglichen, die Auswirkungen des Studienmedikaments auf die endgültige Körpergröße bei Erwachsenen zu bewerten.</p> <p>- Der Hinweis auf die 60-µg/kg-Dosis wurde gestrichen. Vorläufige Ergebnisse aus Kohorte 4 in Studie BMN 111-202 (30 µg/kg) zeigten einen mehr als dosisproportionalen Anstieg der Vosoritid-Exposition, mit einer marginalen Verbesserung sowohl der absoluten AGV als auch der Veränderung gegenüber Baseline der AGV nach 6 Monaten Vosoritid-Behandlung im Vergleich zu Kohorte 3 (15 µg/kg). Daher wurde die 60-µg/kg-Dosis nicht weiterverfolgt.</p> <p>- Einschlusskriterium Nr. 1 wurde dahingehend überarbeitet, dass die Probanden ihr Einverständnis oder gegebenenfalls ihre Zustimmung auf der Grundlage der Volljährigkeit in ihrem Land und nicht erst mit 18 Jahren geben sollten. Das Alter der Volljährigkeit ist von Land zu Land unterschiedlich.</p> <p>- Einschlusskriterium Nr. 2 bezüglich der schriftlichen Einverständniserklärung wurde dahingehend überarbeitet, dass Probanden, die während der Studie 18 Jahre alt wurden, um ihre eigene schriftliche Zustimmung gebeten wurden. Diese Überarbeitung bezieht sich auf die Notwendigkeit einer erneuten Einwilligung des Probanden für den Fall, dass er/sie während der Teilnahme an dieser Studie die Volljährigkeit erreicht.</p> <p>- Der Meldezeitraum für eine Schwangerschaft bei einem Probanden oder Partner wurde zwischen männlichen und weiblichen Probanden angeglichen und beträgt nun für beide 12 Wochen. Um die Konsistenz des Protokolls zwischen männlichen und weiblichen Probanden und Partnern für den Berichtszeitraum der Schwangerschaft zu gewährleisten.</p> <p>- Die Definition der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH) wurde aktualisiert. Um die Zuverlässigkeit der Diagnose des Erreichens dieser Größe zu erhöhen, wurde der röntgenologische Nachweis des Wachstumsplattenschlusses an den ausgewählten Stellen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>des distalen Femurs und der proximalen Tibia zusätzlich zu den Beobachtungen der auf <1,5 cm/Jahr abnehmenden AGV hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden Kriterien für die Auslösung einer DMC-Überprüfung hinzugefügt. Eine DMC-Überprüfung würde erfolgen, wenn ein Proband eine AGV von <3,5 cm/Jahr aufweist, gemessen über zwei separate und aufeinanderfolgende 6-Monats-Zeiträume. Damit soll sichergestellt werden, dass Probanden, die nicht mehr von dem Medikament profitieren, so früh wie möglich identifiziert werden. - Verfahren wurden für Probanden hinzugefügt, die länger als 5 Jahre in der Studie blieben. Diese definieren das Vorgehen für diejenigen Probanden, die innerhalb von 5 Jahren die nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH) nicht erreicht haben. - Es wurden Verfahren für Probanden hinzugefügt, die die Studie abbrachen und die nahezu endgültige Erwachsenengröße (NFAH) erreicht oder nicht erreicht hatten. Es handelt sich um eine frühzeitige Abbruchuntersuchung für Probanden, die die Therapie vor Ablauf von 5 Jahren abbrechen, und abschließende Bewertung einschließlich der Q26- und Q52-Wochen-Bewertungen für Probanden, die die endgültige Erwachsenengröße nach 5 Jahren nicht erreicht haben. Probanden, die die endgültige Erwachsenengröße vor Ablauf der 5-Jahres-Frist der Studie erreichen, werden vom Studienmedikament abgesetzt und gebeten, die Studie fortzusetzen und das gesamte Studienprotokoll bis zum Ende der 5 Jahre zu durchlaufen. - Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die besagt, dass das Datum des Menstruationsbeginns erfasst werden muss. Der Beginn der Menstruation ist ein wichtiger Meilenstein in der weiblichen Entwicklung und ein wichtiger Datenpunkt, um die Auswirkungen der Geschlechtsreife auf die Wachstumsgeschwindigkeit mit/ohne Behandlung zu verstehen. Darüber hinaus ist er wichtig, weil er sich auf den Verhütungsbedarf auswirken könnte. - Kategorie Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurde hinzugefügt, um knochenbezogene Sicherheitsereignisse zu beschreiben. Basierend auf nicht-klinischen Befunden wurden knochenbezogene UEs als EOSI (events of special interest) hinzugefügt, um sicherzustellen, dass sie zügig gemeldet und vom Sponsor überprüft werden. <p><u>Protokolländerung 3, 12 Dezember 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Sprache, die DMC-Dosisänderungen für die Dosierung benennt, wurde überarbeitet. In diesem Stadium |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>der Studie und des Vosoritid-Programms würden die Dosen nur aus Sicherheitsgründen reduziert und nicht erhöht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Auswertung von genomischen Biomarkern wurde zu den Studienzielen (explorativ) hinzugefügt. Zusätzlich wurde ein neuer Abschnitt, Genomische Biomarker-Analyse, hinzugefügt. DNA wurde von einwilligenden Probanden gesammelt, um explorative genetische Forschung zu ermöglichen, um genetische Faktoren besser zu verstehen, die die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Behandlung beeinflussen können. - Der Zeitplan für Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule wurde von einer jährlichen Beurteilung auf einmal alle 5 Jahre für Probanden, die das Medikament einnehmen, und für diejenigen, die die Behandlung abgebrochen haben, in der Studie verblieben sind und noch nicht die NFAH erreicht haben, geändert. Dies diente zur Überwachung etwaiger anhaltender Wirkungen des Medikaments auf die Wirbelsäule. - Sprache bezüglich UE-Berichterstattung wurde aktualisiert, zur Berücksichtigung der Anforderungen für Probanden, die die Behandlung abgebrochen haben, aber in der Studie verblieben sind. <p><u>Protokolländerung 4, 07 August 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das N-terminale Propeptid des natriuretischen Peptids vom C-Typ [NTproCNP] wurde aus den gesammelten explorativen Biomarkern entfernt. NTproCNP wurde früher als Biomarker evaluiert, hat aber keine brauchbaren Daten geliefert. Diese Streichung reduziert das Blutvolumen und eliminiert eine unnötige Probenentnahme. - "TAb only" wurde aus dem Behandlungsplan und den Studienabläufen entfernt. Diese Änderung harmonisiert die Immunogenitäts-Probenentnahmen über alle Besuche in der Studie. - Die Anforderung, dass Vosoritid nicht später als 17 Uhr verabreicht werden darf, und der damit verbundene Hinweis auf die Ausweitung der Dosierungszeiten auf den späten Nachmittag wurde gestrichen. Obwohl die meisten Hormone einen zirkadianen Rhythmus haben, bei dem die Produktionsraten und damit auch die Serumkonzentrationen zu verschiedenen Zeiten des 24-Stunden-Zyklus variieren, gibt es keine Hinweise auf eine variable Sekretion von CNP, weder bei Tieren noch bei Menschen. <p><u>Frankreich-spezifische Protokolle</u> <u>Protokolländerung 1, 22. August 2016</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>- Hinzufügung eines neuen Abschnitts "Verwendung von Verhütungsmitteln während und nach der Studienteilnahme". Zur Aufklärung über die Verhütungsmethoden und die Dauer der Verhütung nach der letzten verabreichten Dosis.</p> <p><u>Protokolländerung 2, 07. Dezember 2016</u></p> <p>- Chemie- und Urinproben sind in den Wochen 13, 39, 65, 91, 117, 143, 169, 195, 221 und 247 zu entnehmen. Änderung beantragt von CPP-Ile de France 8.</p> <p>- Krankenschwester zu Hause zur Durchführung eines Urin-Schwangerschaftstests etwa 6-7 Wochen nach jedem Klinikbesuch. Änderung beantragt von CPP-Ile de France 8.</p> <p>- Männliche Probanden müssen für 3 Monate nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments verhüten. Um mit anderen Vosoritid-Studien konsistent zu sein, wurde die Empfängnisverhütung bei männlichen Probanden auf 3 Spermienzyklen erweitert.</p> <p><u>Protokolländerung 3, 21. Dezember 2018</u></p> <p>- Die Sprache, die DMC-Dosisänderungen für die Dosierung benennt, wurde überarbeitet. In diesem Stadium der Studie und des Programms Vosoritid würden die Dosen nur aus Sicherheitsgründen reduziert und nicht erhöht werden.</p> <p>- Die Auswertung von genomischen Biomarkern wurde zu den Studienzielen (explorativ) hinzugefügt. Zusätzlich wurde ein neuer Abschnitt, Genomische Biomarker-Analyse, hinzugefügt. DNA wurde von einwilligenden Probanden gesammelt, um explorative genetische Forschung zu ermöglichen, um genetische Faktoren besser zu verstehen, die die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Behandlung beeinflussen können.</p> <p>- Der Zeitplan für Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule wurde von einer jährlichen Beurteilung auf einmal alle 5 Jahre für Probanden, die das Medikament einnehmen, und für diejenigen, die die Behandlung abgebrochen haben, in der Studie verblieben sind und noch nicht die NFAH erreicht haben, geändert. Zur Überwachung etwaiger anhaltender Wirkungen des Medikaments auf die Wirbelsäule.</p> <p>- Sprache bezüglich UE-Berichterstattung aktualisiert. Um die Anforderungen für Probanden zu berücksichtigen, die die Behandlung abgebrochen haben, aber in der Studie verblieben sind.</p> <p><u>Protokolländerung 4, 07. August 2019</u></p> <p>- "TAb only" wurde aus dem Behandlungsplan und den Studienabläufen entfernt. Diese Änderung harmonisiert die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Immunogenitäts-Probenentnahmen über alle Besuche in der Studie.</p> <p>- Die Anforderung, dass Vosoritid nicht später als 17 Uhr verabreicht werden darf, und der damit verbundene Hinweis auf die Ausweitung der Dosierungszeiten auf den späten Nachmittag wurde gestrichen. Obwohl die meisten Hormone einen zirkadianen Rhythmus haben, bei dem die Produktionsraten und damit auch die Serumkonzentrationen zu verschiedenen Zeiten des 24-Stunden-Zyklus variieren, gibt es keine Hinweise auf eine variable Sekretion von CNP, weder bei Tieren noch bei Menschen.</p> <p><u>Protokolländerung 5, 27. Oktober 2020</u></p> <p>- De-eskalation der Dosis der Kohorte 4 von 30 µg/kg/Tag auf 15 µg/kg/Tag ab Woche 182.</p> <p>Die Analyse der 42-monatigen Daten der Studien BMN 111-202/205 zeigte, dass es keinen Unterschied in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Dosis von 15 µg/kg und 30 µg/kg gab. Studie BMN 111-301 bestätigte dies.</p> <p>- Einführung einer Dosisbegrenzung von 1 mg BMN 111 auf 15 µg/kg täglich bei Personen mit einem Gewicht von ≥ 70 kg</p> <p>Die Wirksamkeit bei Kindern mit ACH, die ≥ 70 kg wiegen, dürfte sich nach der Dosisbegrenzung nicht ändern, und gleichzeitig erhalten diese schwereren Patienten nicht mehr Arzneimittel als nötig.</p> <p>-Möglichkeit der Selbstinjektion für Probanden ≥ 10 Jahre, um Flexibilität bei der Dosierung und mehr Unabhängigkeit für den Probanden zubieten</p> <p>- Häufigkeit der AP-Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten wurde ab Woche 208 von einmal pro Jahr auf einmal alle 2 Jahre geändert. Zur Verringerung der Strahlenbelastung über einen längeren Zeitraum in Übereinstimmung mit den medizinischen und protokollarischen Anforderungen.</p> <p>- Die Polysomnographie, die zur Beurteilung der Schlafapnoe durchgeführt wird, wurde gestrichen, da Schlafapnoe als Todesrisiko in dieser Altersgruppe der in BMN 111-205 untersuchten Probanden nicht auftritt und normalerweise viel früher diagnostiziert wird. Wiederholte PSG-Untersuchungen über mehrere Jahre hinweg haben keine bedenkliche Entwicklung gezeigt.</p> <p>- Die Elektrokardiogramm (EKG)-Überwachung wurde abgeschafft.</p> <p>Grundprinzipien: Während des gesamten klinischen Programms von BMN 111 wurde eine häufige EKG-Überwachung durchgeführt, um elektrophysiologische</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Anomalien bei den Studienteilnehmern zu erkennen. Bisher wurden bei Probanden, die in den offenen, unkontrollierten Studien fast fünf Jahre lang mit Dosen von bis zu 30 µg/kg/Tag behandelt wurden, sowie bei einer großen Anzahl von Probanden in den randomisierten, kontrollierten Studien über ein Jahr und bei der anschließenden Nachbeobachtung in der offenen Erweiterungsstudie keine konsistenten Anomalien festgestellt, die auf die Verabreichung des Arzneimittels zurückgeführt werden können. Insbesondere wurde keine signifikante Verlängerung des PR- oder QTc-Intervalls oder der QRS-Dauer beobachtet. Daher wird die weitere EKG-Überwachung im Rahmen der Open-Label-Erweiterungsstudie BMN 111-205 eingestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die PK-Probenahme wurde eingestellt, da die PK von Vosoritid bei den Probanden in Studie BMN 111-205 seit 5 Jahren gut charakterisiert worden und zusätzliche PK-Stichproben in Studie BMN 111-205 keinen Mehrwert für das Verständnis der PK bei diesen Probanden bringen werden. - Text hinzugefügt, um darauf hinzuweisen, dass ab Woche 182 eine zusätzliche Blutprobe (fakultativ) für explorative Genomtests entnommen wird - Die Häufigkeit der Goniometrie wurde von einmal alle 6 Monate auf jährlich geändert, da bei Studie BMN 111-202/205 keine wesentliche Veränderung des Bewegungsumfangs des Ellenbogengelenks festgestellt wurde. - Die Häufigkeit der Probenahme von Kollagen Typ X, BSAP und cGMP wurde von alle 6 Monate auf einmal pro Jahr geändert und die Probenahme für die Urin-Biomarker CTXII und P1NP wurde gestrichen. - Das Besuchsschema wurde von einmal alle 13 Wochen auf einmal alle 26 Wochen nach mindestens dreijähriger Studienteilnahme (ab Woche 182) geändert. <p>Begründung: Die Sicherheit des Arzneimittels wurde über einen langen Zeitraum hinweg nachgewiesen, so dass die Häufigkeit der Besuche reduziert werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ereignisse von besonderem Interesse" aktualisiert in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" mit Hinzufügung von symptomatischer Hypotonie. <p>Begründung: "Ereignisse von besonderem Interesse" wurde in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" aktualisiert, um das Programm anzugleichen und die Klarheit durch die Verwendung eines standardisierten Begriffs zu erhöhen. Die symptomatische Hypotonie wurde in die Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aufgenommen, um</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>das Programm anzugleichen und eine besser organisierte Erfassung der Falldetails zu ermöglichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administrative Aktualisierungen wurden vorgenommen, um die Klarheit und Konsistenz zu verbessern |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Personen, die für die Teilnahme an der Studie in Frage kommen, müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abgeschlossene, 24-monatige (± 14 Tage) Behandlung mit Vosoritid in der Studie BMN 111-202 - Eltern bzw. der/die Erziehungsberechtigte(n) waren bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch Probanden unter 18 Jahren waren bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Probanden, die während der Studie in ihrem Land die Volljährigkeit erreicht haben, werden gebeten, bei Erreichen der Volljährigkeit erneut ihre eigene schriftliche Einwilligung zu geben. - ACH, klinisch belegt und bestätigt durch einen Gentest - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft, während der Teilnahme an der Studie eine hochwirksame Empfängnisverhütung zu verwenden - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt waren oder mit der Menstruation begonnen hatten, mussten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening-Besuch vorlegen und bereit sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen - Willens und in der Lage, alle Studienverfahren durchzuführen - Betreuungspersonen sind bereit, täglich Injektionen zu verabreichen und das erforderliche Training zu absolvieren <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Personen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, durften nicht an der Studie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erforderlicher Einsatz eines Prüfpräparates vor Abschluss des Studienzeitraums - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt - Gleichzeitig bestehende Krankheiten oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Sicherheitsbewertungen beeinträchtigen würden oder den Probanden prädisponieren würden für Hypotonie |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>(z. B. kürzlich aufgetretene Gastroenteritis oder Dehydratation aus irgendeinem Grund)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauerhaftes Absetzen von Vosoritid während der Studie BMN 111-202 - Zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs schwanger oder stillend oder mit der Absicht, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie schwanger zu werden (selbst oder Partnerin) <p>Aktuelle chronische Therapie mit einem der folgenden Medikamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensive Medikamente • ACE-Hemmer • Angiotensin-II-Rezeptorblocker • Diuretika • Beta-Blocker • Kalziumkanal-Blocker • Kardiale Glykoside • Systemische Anticholinergika • alle Medikamente, die die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Medikamente, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc</p> <p>Neun Studienzentren in vier Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich).</p> |
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Während der Studie erhalten alle Probanden Vosoritid. Das normale Dosierungsschema ist eine einzelne, tägliche SC-Injektion, die an 7 Tagen pro Woche verabreicht wird. Die Probanden erhielten weiterhin die gleiche Dosis von Vosoritid, die sie nach Abschluss der Studie BMN 111-202 erhalten hatten:</p> <p>Kohorte 1: 15 µg/kg Kohorte 2: 15 µg/kg Kohorte 3: 15 µg/kg Kohorte 4: 30 µg/kg</p> <p>Nach der Verabreichung jeder Dosis wurden die Probanden mindestens 30 Minuten lang beobachtet.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | <p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von täglichen SC-Injektionen von Vosoritid bei Kindern mit ACH. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - AGV |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <ul style="list-style-type: none"> - Wachstumsparameter - Körperproportionen (Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge, von Oberschenkel- zu Unterschenkellänge und von Ober- zu Unterkörpersegment) <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Knochenmineraldichte (BMD) - Morphologie der Wachstumsplatte - Wachstum der langen Knochen und Morphologie der Wirbelsäule - Schlafapnoe - Bewegungsumfang des Ellbogengelenks - Knochenstoffwechsel und pharmakodynamische Biomarker von Vosoritid - Auswertung genomischer Biomarker - Beurteilung des Langzeitdosis-Expositions-Profiles und der Immunogenität von Vosoritid, sowie die Auswirkungen auf Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeitsmessungen |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <ul style="list-style-type: none"> - Kategorie Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurde per Protokolländerung 2 hinzugefügt, um knochenbezogene Sicherheitsereignisse zu beschreiben und sicherzustellen, dass sie zügig gemeldet und vom Sponsor überprüft werden. - Die Auswertung von genomischen Biomarkern wurde per Protokolländerung 3 zu den explorativen Zielkriterien hinzugefügt, um genetische Faktoren besser zu verstehen, die die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Behandlung beeinflussen können. Per Protokolländerung 4 wurde das N-terminale Propeptid des natriuretischen Peptids vom C-Typ [NTproCNP] aus den gesammelten explorativen Biomarkern entfernt (damit unnötige Blutentnahme eliminiert; es wurde früher als Biomarker evaluiert, hat aber keine brauchbaren Daten geliefert) - Per Protokolländerung 5 wurden Ereignisse von besonderem Interesse" aktualisiert in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" mit Hinzufügung von symptomatischer Hypotonie. <p>Begründung: "Ereignisse von besonderem Interesse" wurde in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" aktualisiert, um das Programm anzugleichen und die Klarheit durch die Verwendung eines standardisierten Begriffs zu erhöhen. Die symptomatische Hypotonie wurde in die Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aufgenommen, um das Programm anzugleichen und eine besser organisierte Erfassung der Falldetails zu ermöglichen.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Es wurde keine formale Berechnung der Fallzahlen durchgeführt. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Die Studie 111 205 ist laufend. Die Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 20 November 2019.</p> <p>Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee, DMC) fungiert als Beratungsgremium für BioMarin und liefert Beiträge zu den in der Studie gesammelten Sicherheitsdaten. Die Überprüfung der Daten durch das DMC erfolgt in regelmäßigen Abständen während der Studie (etwa alle 6 Monate).</p> <p><u>Abbruchkriterien</u></p> <p>Prüfer oder Probanden können die Verabreichung des Prüfpräparats jederzeit unterbrechen oder beenden. Zu den Gründen gehören u. a. die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Proband erreicht NFAH, nachgewiesen durch (1) verringerte AGV (AGV <1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, und (2) Wachstumsplattenfusion, wie durch Röntgenaufnahmen des distalen Femurs und der proximalen Tibia beurteilt. Im Falle einer Diskordanz zwischen Bildgebung und AGV wird die Fortsetzung der Studie mit dem BioMarin Medical Monitor, dem Principal Investigator und dem DMC besprochen. - Proband hat ein schwerwiegendes oder nicht tolerierbares unerwünschtes Ereignis durch Vosoritid. - Der Proband benötigt ein Medikament oder ein medizinisches Verfahren, das nach dem Prüfplan verboten ist. - Der Proband hält sich nicht an die im Protokoll festgelegten Studienanforderungen. - Proband ist für die Nachverfolgung verloren - Proband wird schwanger |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend Es wurde kein Randomisierungsplan erstellt. Alle Probanden erhielten weiterhin dieselbe stabile Dosis Vosoritid, die sie nach Abschluss der Studie BMN 111-202 erhalten hatten. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend Die Studie BMN 111-205 ist eine unverblindete Studie. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Analyse Populationen:</u> <u>Full Analysis Set (FAS):</u> Die FAS-Population ist nach dem Intention-to-treat-Prinzip definiert und umfasst alle eingeschriebenen Probanden, die für die Teilnahme an Studie BMN 111-205 eingewilligt haben. FAS wird für die Analyse der Baseline-Charakteristika und Wirksamkeitsdaten verwendet. <u>Safety Population:</u> Die Sicherheitspopulation ist definiert als alle FAS-Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studie BMN 111-205 erhalten haben. <u>PK-Analyse Population:</u> Die PK-Population ist definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare PK-Konzentration in Studie BMN 111-205 haben. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p><u>Immunogenitäts-Population:</u></p> <p>Die Immunogenitätspopulation ist definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare Immunogenitätsprobe in Studie BMN 111-205 haben.</p> <p><u>Allgemeine Methoden:</u></p> <p>Zusammenfassende Tabellen und Abbildungen werden für die BMN 111-202-Kohorten (1, 2, 3 und 4) und insgesamt dargestellt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die zusammenfassenden Tabellen enthalten alle Beurteilungen bis zu 45 Tage nach Abbruch der Behandlung oder Datum der Gliedmaßenverlängerung oder des Beginns von Wachstumstherapien (Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon), je nachdem, welches dieser 3 Daten zuerst eintritt. Die Auflistung umfasst alle berichteten Daten.</p> <p>Die Wachstumsparameter werden bei jeder Beurteilung 2-mal gemessen. Der Mittelwert aus diesen 2 Bewertungen wird für die Zusammenfassungen und Analysen verwendet. Falls nur eine Bewertung verfügbar ist, wird die individuelle Bewertung genommen.</p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte werden mittels der FAS-Population bewertet. Zusammenfassende Tabellen für jeden Wachstumsparameter (mit Ausnahme von AGV) umfassen 6 monatliche Beurteilungen. Für AGV enthalten sie 12-Monats-Intervall-AGV und kumulative AGV von Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie BMN 111-901 (-12 Monate, -6 Monate) - Studie BMN 111-202 (Baseline, 6, 12, 18 und 24 Monate) - Studie BMN 111-205 (30, 36, 42, 48 Monate, etc.) <p>Es werden Box- und Whisker-Diagramme (für 12-Monats-Intervall-AGV und für kumulative AGV) sowie Liniendiagramme (Mittelwert und SD) für jede Auswertung per Kohorte erstellt. Baseline Wachstumsmessungen sind die letzten Messungen vor der ersten Medikamenteneinnahme in Studie BMN 111-202, die alle beim Screening durchgeführt wurden.</p> <p>Diese Zusammenfassungen beziehen sich auf kontinuierliche Daten und enthalten die Anzahl der Probanden mit Datenerhebungen, Mittelwert, SD, Median, Q1, Q3, Minimum, Maximum und 95% Konfidenzintervalle für die Veränderung im Vergleich zu Baseline. Die Auflistung umfasst alle geplanten und ungeplanten Untersuchungen und werden nach Kohorte, Proband und Besuchsdatum geordnet.</p> <p>Veränderung im Vergleich zu Baseline innerhalb der Kohorte alle 12 Monate für das Intervall AGV und alle 6</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | Monate für die Endpunkte AGV (kumulativ), Körpergröße z-Score, Ober- zu Unterkörperverhältnis und Stehhöhe wird mit einem gepaarten t-Test getestet und zweiseitige p-Werte werden angegeben. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Die Konsistenz des Behandlungseffekts von Vosoritid auf die AGV wurde für Subgruppen nach - Geschlecht - Altersgruppe an Baseline (≥ 5 bis < 8 , ≥ 8 bis < 11 , ≥ 11 bis < 15 , ≥ 15 bis < 18 Jahre) - Baseline-Wert AGV (≤ 3.5 , > 3.5 bis ≤ 4.5 , > 4.5) - Baseline z-Score Körpergröße (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4) untersucht. Der Fokus liegt auf den Ergebnissen bis Monat 48, danach nimmt die Anzahl der Probanden innerhalb jeder Subgruppe ab; zum Zeitpunkt des Cut-offs der Daten hatten 29/30 Probanden, die die Behandlung fortsetzten, Daten für den Besuch in Monat 48. |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Rekrutierte Probanden: 30 Kohorte 1: 6 Kohorte 2: 6 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8 b) Anzahl der Probanden die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben: Kohorte 1: 6 Kohorte 2: 6 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8 c) Anzahl Probanden die weiterhin an der Studie teilnehmen: Kohorte 1: 4 Kohorte 2: 6 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8 Alle Kohorten: 28 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach | Aus der Studie ausgeschieden: Kohorte 1: n=2 (Entscheidung der Probanden) Kohorte 2: - |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | Randomisierung mit Angabe von Gründen | Kohorte 3: - Kohorte 4: - Studienmedikament abgesetzt: Kohorte 1: n=2 (Entscheidung der Probanden) Kohorte 2: - Kohorte 3: n=2 (n=1 unerwünschtes Ereignis; n=1 Entscheidung des Prüfarztes) Kohorte 4:- |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studien Start: 26 Jan 2016 Studien Ende: Laufend Zwischenbericht basierend auf dem Datum des Stichtages: 20. Nov 2019 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Laufend |
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 | | |

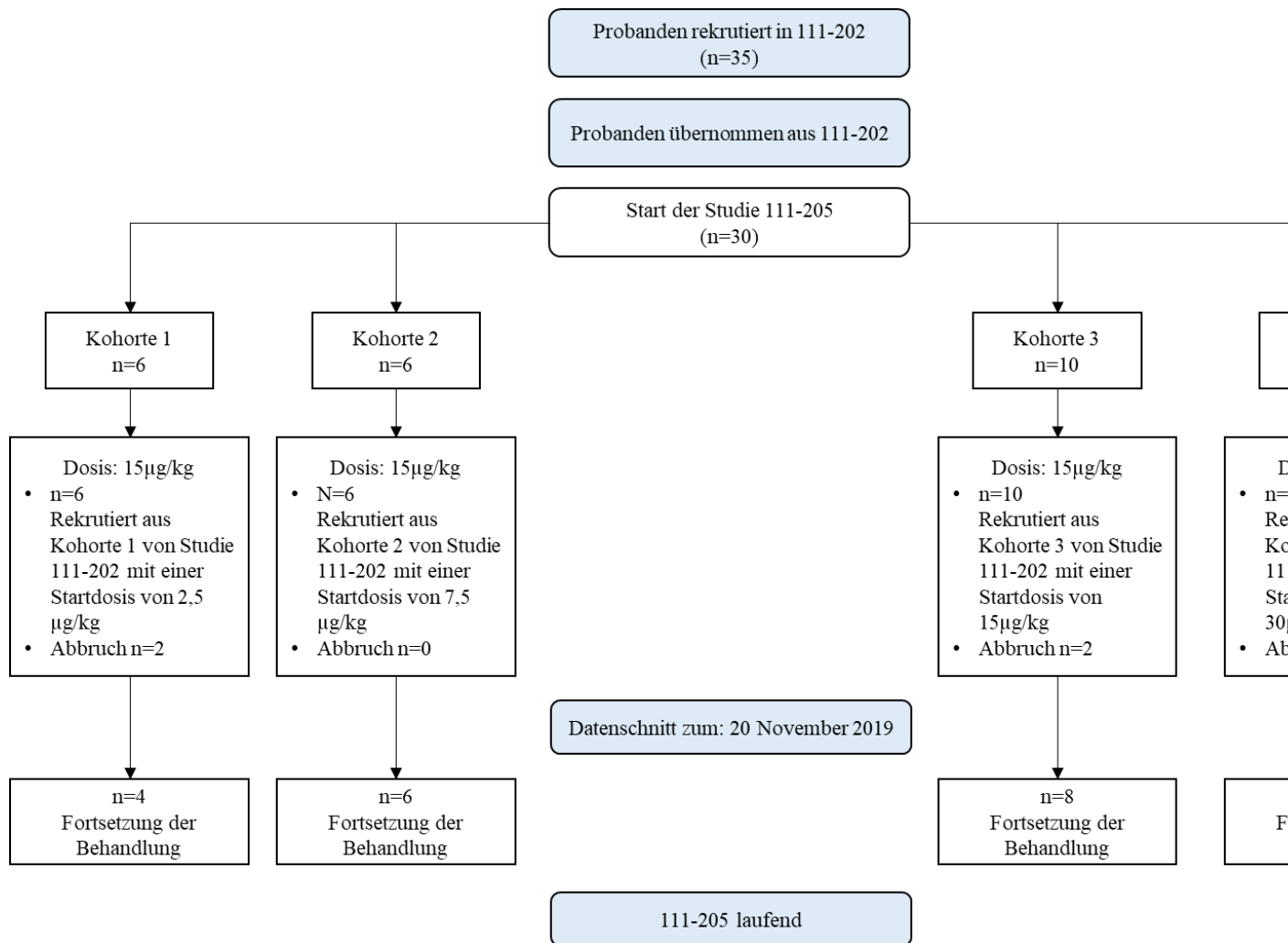


Abbildung 4-50: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-205

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Abbildung 9.1.1

Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-206 (NCT03583697), EudraCT 2016-003826-18)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid und seine Auswirkung auf das Wachstum bei Säuglingen und Kleinkindern mit ACH, im Alter von 0 bis <60 Monaten (5 Jahre). |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Die Studie BMN 111-206 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie bei der die Kinder je nach Alter beim Screening in drei Kohorten eingeteilt werden, beginnend mit der ältesten Population.</p> <p><u>Kohorte 1:</u> Kinder im Alter von ≥ 24 bis <60 Monaten ($n \geq 30$ insgesamt: mindestens drei Sentinel-Probanden, die Vosoritid erhalten, und mindestens 27 weitere Probanden, die 1:1 zur Behandlung oder Placebo-Kontrolle randomisiert wurden), stratifiziert nach Alter (≥ 24 bis <36 Monate und ≥ 36 Monate bis <60 Monate).</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Kinder im Alter von ≥ 6 bis <24 Monaten ($n \geq 20$ insgesamt: mindestens drei Sentinel-Probanden, die Vosoritid erhalten, und mindestens 17 weitere Probanden, die 1:1 zur Behandlung oder Placebo-Kontrolle randomisiert werden), stratifiziert nach Alter (≥ 6 Monate bis <15 Monate und ≥ 15 Monate bis <24 Monate)</p> <p><u>Kohorte 3:</u> Kinder im Alter von 0 bis <6 Monaten ($n \geq 20$ insgesamt: drei Sentinel-Probanden erhalten Vosoritid, und mindestens 17 weitere Probanden werden 1:1 zur Behandlung oder Placebo-Kontrolle randomisiert). Die Behandlung beginnt im Alter von ≥ 3 Monaten bis <6 Monaten nach 3 Monaten Beobachtung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für diesen Zwischenbericht hat die Rekrutierung in Kohorte 3 noch nicht begonnen</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Es gab insgesamt 2 Protokolländerungen.</p> <p><u>Protokolländerung 1, 16 August 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die untere Altersgrenze der teilnehmenden Probanden, die unmittelbar vor Studienbeginn eine ≥ 6-monatige Wachstumsbeurteilung in BMN 111-901 haben, wurde von ≥ 3 Monaten auf ≥ 6 Monate geändert. Zur Harmonisierung des Roll-over von Probanden von BMN 111-901 auf BMN 111-206 in jeder Kohorte. - Die Formulierung wurde aktualisiert, um anzugeben, dass keine zwei Sentinel-Probanden am selben Tag für eine Kohorte dosiert werden. Um eine Mindestdauer der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Sicherheitsbeobachtung vor der Verabreichung des nächsten Probanden zu erzwingen, würden die Sentinel-Probanden in jeder Kohorte die jüngsten Kinder sein, die bisher mit Vosoritid behandelt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Echokardiogramm wird bei der Sicherheitsbeobachtung in Woche 56 und bei der vorzeitigen Beendigung der Behandlung durchgeführt. Um eine Überwachung auf unbeabsichtigte unerwünschte anatomische oder funktionelle kardiale Nebenwirkungen zum Zeitpunkt des Studienabschlusses zu ermöglichen. - Die Verwendung von Restplasmaproben für die Bestimmung von cGMP-PD-Biomarkern in allen Altersgruppen wurde den Verfahren hinzugefügt. Die Verwendung der Restprobe ermöglichte PD-Bewertungen bei Säuglingen ohne zeitgesteuerte Urinsammlung. Die Bewertungen der Säuglingsgruppe konnten dann mit allen Altersgruppen verglichen werden. - Eine Anti-Vosoritid-Immunogenitätsuntersuchung wurde in Woche 3 hinzugefügt. Die Bewertung der Immunogenität in Woche 3 wurde hinzugefügt, um frühe Anti-Vosoritid-Immunantworten in diesem Altersbereich der Probandenpopulation mit ACH zu charakterisieren. - Biomarker für den Knochenstoffwechsel im Urin, pharmakodynamische Biomarker für Vosoritid im Urin und Untersuchungen der Urinchemie wurden in Woche 39 hinzugefügt. Um PD-Bewertungen bei jedem Besuch zu erhalten, bei dem PK gesammelt wird, und um Kreatinin-Konzentrationen für cGMP-Berechnungen zu erhalten. - Die für Woche 26 vorgesehene Schlafstudie wurde entfernt. Minimierung der Studienbelastung für die Studienteilnehmer, Familien und Betreuer, da nur zwei Polysomnographie-Untersuchungen erforderlich sind, um die Studienziele zu erreichen. Eine Untersuchung wurde zu Studienbeginn und eine in Woche 52 durchgeführt. - DXA-Scans beinhalten keine Tibia-Scans mehr. Der Tibia-Scan wurde entfernt, da DXA-Geräte nicht in der Lage sind, den Scan korrekt durchzuführen. - Wenn der BMN 111-901-Besuch, bei dem der Proband in BMN 111-206 eintrat, und der BMN 111-206-Screening-Besuch am selben Tag stattfanden, wurden die beiden Besuchen gemeinsamen Verfahren nur einmal durchgeführt. Um sicherzustellen, dass doppelte Studienverfahren, einschließlich Blutentnahmen, in dieser Säuglings- und Kleinkindpopulation nicht unnötig wiederholt wurden. - An Tagen, an denen PK-Proben genommen wurden, wurde das EKG innerhalb eines 5-Minuten-Fensters vor der 30-minütigen PK-Bewertung durchgeführt. Dieser |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Zeitpunkt ermöglicht eine EKG-Bewertung in Relation zu Vosoritid Cmax.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterium Nr. 6 wurde von "...wie vom Prüfarzt auf der Grundlage der folgenden Beurteilungen bestimmt..." auf (...wie vom Prüfarzt bestimmt und durch die folgenden Beurteilungen informiert...) geändert. Die Entscheidung darüber, ob das Vorhandensein einer zervikomedullären Kompression wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff erfordert, wird durch die körperliche Untersuchung, die Polysomnographie und die MRT begründet. Um klarzustellen, dass es sich hierbei um eine klinische Entscheidung handelt, die auf der Grundlage von Anzeichen, Symptomen und Untersuchungen getroffen werden muss und nicht allein auf einem abnormalen Befund in einem MRT basiert. - Das Ausschlusskriterium #15 wurde überarbeitet, um zervikomedulläre Dekompressionseingriffe einzuschließen (nur Kohorten 2 und 3). Es soll klargestellt werden, dass Kinder mit vorheriger zervikomedullärer Dekompressionsoperation nicht zur Teilnahme an der Studie in Kohorte 2 oder 3 berechtigt sind. Dies soll die formale Bewertung eines möglichen Behandlungseffekts auf das Foramen magnum mittels MRT bei Kindern in einem Alter ermöglichen, in dem das Foramen magnum noch schnell wächst. Da sich die Synchronosen um das Foramen magnum bereits nach dem Alter von zwei Jahren schließen, können Probanden mit vorheriger zervikomedullärer Dekompressionsoperation nur nach Diskussion und Zustimmung des medizinischen Monitors in Kohorte 1 zugelassen werden. - Einschluss-/Ausschlusskriterien wurden für Probanden der Kohorte 3 hinzugefügt, die sich in den Beobachtungszeitraum einschreiben. Diese Kriterien werden in unserer Beobachtungsstudie BMN 111-901 verwendet und gelten nur für Probanden der Kohorte 3, die sich im Beobachtungszeitraum BMN 111-206 anmelden. - Eine Tabelle mit eingeschränkten Medikamenten, einschließlich Wachstumshormon, wurde hinzugefügt. Um sicherzustellen, dass kein Wachstumshormon gleichzeitig verwendet wird. - Für Probanden, die in Kohorte 3 (0 bis <6 Monate alt) eingeschrieben wurden, sollte der Erfassungszeitraum für alle UEs nach Einholung der informierten Zustimmung beginnen. Erfassung und Dokumentation aller SUEs, um bei diesen Probanden vor der Verabreichung des Studienmedikaments eine robuste Baseline für den natürlichen Verlauf zu erstellen. <p><u>Protokolländerung 2, 08 Februar 2019</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>- Die folgenden Explorativen Endpunkte wurden zu sekundären Endpunkten umgewandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirkung von Vosoritid auf Wachstumsparameter und Körperproportionen, einschließlich der Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Segment gegenüber dem Ausgangswert. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf Schlafapnoe. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf die Schädel- und Hirnmorphologie, einschließlich Foramen magnum, Ventrikel- und Hirnparenchym-Dimensionen. • Beschreiben der Häufigkeit von chirurgischen Eingriffen, einschließlich zervikaler Dekompression, Adenotonsilektomie und Typanostomie <p>Aufgrund der Bedeutung der klinischen und morbiden Ergebnisse bei ACH wurden alle Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von den explorativen zu den sekundären Endpunkten verschoben.</p> <p>- Die sekundären bildgebenden Bewertungsverfahren, mit Ausnahme der MRT-Bewertung, wurden in den Abschnitt für sekundäre Sicherheitsvariablen verschoben. Die bildgebende Beurteilung der Hüfte wurde entfernt, die Röntgenbeurteilung wurde modifiziert, um das Wachstum der langen Knochen einzubeziehen, und die DXA-Beurteilung würde nicht mehr den Unterarm umfassen. Außerdem wurde der Absatz, der die Möglichkeit nicht-radiologischer Beurteilungsmethoden für Probanden in Kohorte 3 diskutiert, gestrichen. Bildgebende Untersuchungen, mit Ausnahme der MRT, bewerteten die Sicherheit von Vosoritid durch Identifizierung von Knochenpathologien, Morphologien, BMD und BMC. Die Röntgenuntersuchung des Beckens diente dazu, die Strahlenbelastung der Probanden zu reduzieren, da der Femurkopf auf Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten abgebildet wird. Die DXA des Unterarms wurde ebenfalls entfernt. Damit wurde den Bedenken hinsichtlich einer übermäßigen Strahlenbelastung Rechnung getragen.</p> <p>- Die Screening-Untersuchung an Baseline der Hüfte mit Röntgenaufnahme des Beckens wurde entfernt. Die Eliminierung der Röntgenaufnahmen des Beckens bei der Vorsorgeuntersuchung würde dazu beitragen, die Strahlenbelastung der Studienteilnehmer zu minimieren.</p> <p>- Die Fußnoten wurden geändert, um die Verfahren zu modifizieren und um Besuche zur vorzeitigen Beendigung (ETV) für anthropomorphe Messungen, DXA und</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Röntgenaufnahmen hinzuzufügen. Die Änderungen bei den ETVs wurden vorgenommen, um BMN 111-206 mit anderen Studien im klinischen Programm abzustimmen. Änderungen bei den Röntgen- und DXA-Verfahren würden auch dazu beitragen, die Strahlenbelastung für die Studienteilnehmer zu minimieren.</p> <p>- Die sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden aktualisiert, um den Änderungen der sekundären Endpunkte zu entsprechen.</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien, die alle erfüllt sein mussten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose ACH, bestätigt durch einen Gentest. Wurden die Probanden zuvor genetisch getestet, müssen sie einen Laborbericht von einem zertifizierten Labor haben, in dem die studienspezifische Mutation dokumentiert ist. - Alter 0 bis <60 Monate, bei Studienbeginn (Tag 1) - Probanden der Kohorte 1 und 2 müssen eine mindestens 6-monatige Wachstumsbeobachtung vor der Behandlung in BMN 111-901 unmittelbar vor dem Screening haben und eine dokumentierte Messung der Größe/Körperlänge mindestens 6 Monate vor dem Screeningbesuch für BMN 111-206 haben. Probanden der Kohorte 3 müssen einen Beobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten vor der Behandlung haben. Dieser Beobachtungszeitraum kann entweder (1) durch die vorherige Einschreibung in BMN 111-901 oder (2) durch die Einschreibung in diese BMN 111-206 für ein Minimum von 3 Monaten behandlungsfreier Beobachtung vor Beginn der Behandlung erreicht werden. - Eltern oder Erziehungsberechtigte (und die Probanden selbst, falls von den örtlichen Vorschriften oder der Ethikkommission gefordert) sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung nach Aufklärung über die Art der Studie und vor der Durchführung eines forschungsbezogenen Verfahrens abzugeben. - Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienabläufe so weit wie physisch möglich durchzuführen. - Eltern bzw. der/die Erziehungsberechtigte(n) sind bereit, den Probanden täglich Injektionen zu verabreichen und die erforderliche Schulung zu absolvieren. <p><u>Probanden, die für die Teilnahme an Kohorte 3 von BMN 111-206 in Frage kommen, müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eltern oder Erziehungsberechtigte, die bereit und in der Lage sind, eine schriftliche, unterschriebene Einwilligung nach Aufklärung über die Art der Studie und vor der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Durchführung eines forschungsbezogenen Verfahrens zu geben. Außerdem bereit und in der Lage, eine schriftliche Zustimmung (falls zutreffend) zu erteilen, nachdem die Art der Studie erklärt wurde und bevor ein forschungsbezogenes Verfahren durchgeführt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geburt bis zu einem Alter von ≤ 3 Monaten bei Studienbeginn. - Diagnose ACH, bestätigt durch einen Gentest. - Bereit und in der Lage, alle Studienprozeduren so weit wie körperlich möglich durchzuführen <p><u>Ausschlusskriterien (bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war eine Teilnahme nicht möglich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypochondroplasie oder eine andere Kleinwuchserkrankung als ACH (z. B. Trisomie 21 und Pseudoachondroplasie) - Proband wiegt $<5,0\text{kg}$ (Kohorte 1 und 2) oder $<4,0\text{kg}$ (Kohorte 3) - Einer der folgenden Punkte trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose oder Hyperthyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Entzündliche Autoimmunerkrankungen (einschließlich Zöliakie, systemischer Lupus erythematodes (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie usw.) • Entzündliche Darmerkrankung (IBD) • Autonome Neuropathie - Eine der folgenden Vorerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz definiert als Serumkreatinin $> 2 \text{ mg/dL}$ • Chronische Anämie oder Hämoglobin (Hgb) $< 10,0 \text{ g/dL}$ (basierend auf der klinischen Laboruntersuchung) • Systolischer Ausgangsblutdruck unterhalb des alters- und geschlechtsspezifischen Normalbereichs oder rezidivierende symptomatische Hypotonie (definiert als Episoden von niedrigem Blutdruck, die im Allgemeinen von Symptomen wie Schwindel und Ohnmacht begleitet werden) oder rezidivierende symptomatische orthostatische Hypotension • Herz- oder Gefäßerkrankungen, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale Dysfunktion (abnormales Echokardiogramm, das vom Prüfarzt und dem medizinischen Betreuer als |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>klinisch signifikant eingestuft wird) bei der Screening-Visite</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertrophe Kardiomyopathie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmonale Hypertonie ○ Angeborene Herzerkrankung mit anhaltender kardialer Dysfunktion ○ Zerebrovaskuläre Erkrankung ○ Aorteninsuffizienz oder andere klinisch signifikante Klappenfunktionsstörung ○ Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen <p>- Klinisch signifikanter Befund oder Arrhythmie, die auf eine abnorme Herzfunktion oder -leitung hinweisen oder QTc-F >450 msec im Screening-Elektrokardiogramm (EKG).</p> <p>- Hinweise auf eine zervikomedulläre Kompression, die wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff innerhalb von 60 Tagen nach dem Screening erfordert, wie vom Prüfarzt bestimmt und durch die folgenden Bewertungen belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung (z. B. neurologische Befunde wie Klonus, Opisthotonus, übersteigerte Reflexe und erweiterte Gesichtsvenen) • Polysomnographie (z. B. bei schwerer zentraler Schlafapnoe) • Magnetresonanztomographie (MRT), die das Vorhandensein einer schweren zervikomedulläre Kompression oder Rückenmarkschädigung anzeigt <p>- Einen instabilen medizinischen Zustand, der wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff in den nächsten 6 Monaten erfordert, oder eine geplante Wirbelsäulen- oder Langknochenoperation (d. h. eine Operation, die eine signifikante Störung der Knochenrinde beinhaltet) während des Studienzeitraums.</p> <p>- Einen dokumentierten unkorrigierten Vitamin-D-Mangel haben: 25(OH)D ≤15 ng/mL (37,5 nmol/L)</p> <p>- Es wird ein anderes Prüfpräparat vor Beendigung des Studienzeitraums benötigt.</p> <p>- Innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening-Besuch wurde ein anderes Prüfpräparat oder ein medizinisches Prüfgerät erhalten.</p> <p>- Zu irgendeinem Zeitpunkt wurde ein anderes Prüfpräparat oder ein medizinisches Prüfgerät zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs verwendet.</p> <p>- Aktuelle chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten oder anderen Medikamenten, die nach Einschätzung des Prüfers die Sicherheit oder Fähigkeit des</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Probanden zur Teilnahme an dieser klinischen Studie beeinträchtigen könnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung mit Wachstumshormon, insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 oder anabolen Steroiden in den letzten 6 Monaten oder Behandlung von mehr als 3 Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt. - Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel) in den vorangegangenen 12 Monaten. - Eine zervikomedulläre Dekompressionsoperation (nur Kohorte 2 und 3), eine Wirbelsäulen- oder Langknochenoperation (d. h. eine Operation mit Unterbrechung der Knochenrinde) oder eine knochenbezogene Operation mit chronischen Komplikationen durchgeführt HINWEIS: Probanden mit vorheriger zervikomedullärer Dekompression können nur nach Rücksprache und in Absprache mit dem medizinischen Betreuer in Kohorte 1 aufgenommen werden - Eine bereits erhaltene oder geplante gliedmaßenverlängernde Operationen während des Studienzeitraums - Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb 6 Monate vor dem Screening - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin größer als der obere Grenzwert (ULN) beim Screening (außer bei Probanden mit einer bekannten Gilberts-Anamnese oder Neugeborenen, die in Kohorte 3 zum Screening kommen) - Hinweise auf eine schwere, unbehandelte Schlafapnoe oder in den 2 Monaten vor dem Screening eine neu begonnene Schlafapnoe-Behandlung (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP] oder schlafapnoemildernde Operation) - Aktuelle Malignität, Malignität in der Vorgeschichte oder derzeitige Abklärung eines Verdachts auf eine bösartige Erkrankung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vosoritid oder seine Hilfsstoffe - Vorgeschichte einer Hüftoperationen oder Hüftdysplasie - klinisch signifikante Hüftverletzung in den letzten 30 Tagen vor dem Screening - Anamnese von verrutschter Oberschenkelepiphyse oder avaskulärer Nekrose des Femurkopfes - Abnorme Befunde bei der klinischen Basisuntersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>- Gleichzeitige Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Unbedenklichkeitsprüfungen, aus welchem Grund auch immer, beeinträchtigen würden</p> <p>- Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt</p> <p><u>Probanden, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen, sind nicht zur Teilnahme an Kohorte 3 berechtigt:</u></p> <p>- Hypochondroplasie oder eine andere Kleinwuchserkrankung als ACH (z. B. Trisomie 21 und Pseudoachondroplasie)</p> <p>- Eine der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Entzündliche Autoimmunerkrankungen (einschließlich Zöliakie, systemischer Lupus erythematodes (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie usw.) • Entzündliche Darmerkrankung (IBD) • Autonome Neuropathie <p>- Ein instabiler klinischer Zustand, der im Verlauf der Studie zu einem Eingriff führen könnte, einschließlich einer fortschreitenden zervikalen Markkompression</p> <p>- Eine der folgenden Vorerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz • Anämie <p>- Vorgeschichte mit einer Herz- oder Gefäßerkrankung, einschließlich der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiale Dysfunktion • Hypertrophe Kardiomyopathie • Angeborene Herzerkrankung • Zerebrovaskuläre Erkrankung, Aorteninsuffizienz • Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen <p>Aktuelle Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern, Diuretika, Betablockern, Kalziumkanalblockern, Herzglykosiden, systemischen Anticholinergika, jeglichen Medikamenten, die eine kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Medikamenten, die bekanntermaßen die Nierenfunktion verändern und von denen zu erwarten ist, dass sie für die Dauer der Studie andauern</p> <p>- Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel) in den vorangegangenen 3 Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begleitmedikation, die das QT/QTc-Intervall innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor dem Screening-Besuch verlängerte - Zu irgendeinem Zeitpunkt wurde ein anderes Prüfpräparat oder ein medizinisches Prüfgerät zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs verwendet - Geplante oder erwartete knochenbezogene Operationen (d. h. Operationen, bei denen die Knochenrinde zerstört wird) während des Studienzeitraums - Geplante oder zu erwartende gliedmaßenverlängernde Operation während des Studienzeitraums - Gleichzeitige Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Unbedenklichkeitsprüfungen, aus welchem Grund auch immer, beeinträchtigen würden - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc</p> <p>16 Studienzentren in vier Ländern (USA, Australien, Vereintes Königreich und Japan).</p> |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Kohorte 1:</u> 15 µg/kg/Tag subkutane Injektion mit Vosoritid (alle Probanden)</p> <p><u>Kohorte 2:</u> 30 µg/kg/Tag Vosoritid angepasst auf 15 µg/kg/Tag, wenn die Probanden 2 Jahre alt sind</p> <p>In BMN 111-206 erhielten Sentinel-Probanden der Kohorte 1 Vosoritid in einer täglichen Einzeldosis von 15 µg/kg. Die Analyse der PK-Daten dieser Sentinel-Probanden zeigte, dass ihre Exposition mit dem Expositionsbereich vergleichbar war, der in der Studie BMN 111-202 bei der Dosis von 15 µg/kg/Tag als sicher und wirksam charakterisiert wurde, und zusätzliche Probanden wurden anschließend randomisiert, um Vosoritid in einer täglichen Dosis von 15 µg/kg oder Placebo für die Dauer der Studie zu erhalten. Das Dosierungsschema war eine einzelne tägliche SC Injektion. Die gleiche Dosis von 15 µg/kg wurde für die Sentinels der Kohorte 2 verwendet. Die Analyse der PK-Daten für die Sentinel-Probanden der Kohorte 2 deutete darauf hin, dass die geeignete Dosis zum Erreichen der gewünschten Exposition 30 µg/kg/Tag beträgt, und dementsprechend wurden die nachfolgenden Dosen für die Sentinel-Probanden der Kohorte 3 auf 30 µg/kg/Tag erhöht, bis die Probanden das Alter von 2 Jahren erreichten, wo sie auf die 15 µg/kg-Dosierung</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | zurückgeführt wurden. Die Dosis für Kohorte 3 wird auf die gleiche Weise evaluiert werden. |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Mit den folgenden Zielkriterien wird jeweils die mit Vosoritid behandelte Gruppe gegenüber den Kontrollpersonen in der Placebogruppe verglichen:</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei Kindern im Alter von 0 bis <60 Monaten mit ACH - Veränderung des Längen-/Körpergrößen-z-Scores in Woche 52 gegenüber Baseline <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der AGV in Woche 52 gegenüber Baseline - Auswirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-qualität mittels Röntgen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) - Pharmakokinetik (PK) von Vosoritid bei Kindern im Alter von 0 bis <60 Monaten mit ACH - Beurteilung der Hüftfunktion - Untersuchung auf Hüft-, Oberschenkel- oder Knieschmerzen oder Veränderungen des Gangs - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Entwicklungsstatus und funktionelle Unabhängigkeit unter Verwendung altersspezifischer Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) und funktionellen Unabhängigkeit/QoL-Status (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition [Bayley-III]), Activity of Daily Living and Functional Independence Measure (Wee-FIM), Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL), Child Behavior Checklist (CBCL) - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Wirkung von Vosoritid auf den Knochenstoffwechsel und die pharmakodynamischen Biomarker von Vosoritid - Wachstumsparameter und Körperproportionen, einschließlich der Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment gegenüber Baseline - Wirkung von Vosoritid auf Schlafapnoe - Wirkung von Vosoritid auf die Schädel- und Hirnmorphologie, einschließlich Foramen magnum, Ventrikel- und Hirnparenchym-Dimensionen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>- Beschreiben der Häufigkeit von chirurgischen Eingriffen, einschließlich zervikaler Dekompression, Adenotonsillektomie und Tympanostomie</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>- Dokumentation von physischen und phänotypischen Veränderungen mit klinischer Fotografie (optional)</p> <p>- Auswertung genomischer Biomarker (optional)</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>- Die folgenden Explorativen Endpunkte wurden zu sekundären Endpunkten umgewandelt (Protokolländerung 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirkung von Vosoritid auf Wachstumsparameter und Körperproportionen, einschließlich der Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Segment gegenüber dem Ausgangswert. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf Schlafapnoe. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf die Schädel- und Hirnmorphologie, einschließlich Foramen magnum, Ventrikel- und Hirnparenchym-Dimensionen. • Beschreiben der Häufigkeit von chirurgischen Eingriffen, einschließlich zervikaler Dekompression, Adenotonsillektomie und Tympanostomie <p>Aufgrund der Bedeutung der klinischen und morbiden Ergebnisse bei ACH wurden alle Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von den explorativen zu den sekundären Endpunkten verschoben.</p> |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Für BMN 111-206 wurde keine formalen Berechnungen der Fallzahlen durchgeführt.</p> <p>Für die Teilnahme an waren ca. 70 Probanden geplant, die bei Studieneintritt 0 bis <60 Monate alt waren. Dies wurde als angemessen erachtet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid in der Zielpopulation zu untersuchen.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Datenstichtag für die Zwischenanalyse des vorliegenden Interim-Studienberichts war der 12. September 2019. Es lagen Daten für 8 Sentinel- und 36 der 70 geplanten randomisierten Patienten vor.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Die Probanden (oder ihre gesetzlich bevollmächtigten Vertreter) können die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie jederzeit widerrufen, ohne dass ihnen dadurch</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Nachteile entstehen. Der Prüfer muss jeden Probanden, der darum bittet, von der Studie zurückziehen. Die Teilnahme eines Probanden an der Studie kann jederzeit nach dem Ermessen des Prüfers und in Übereinstimmung mit seinem klinischen Urteil abgebrochen werden. Wenn möglich, sollten die für den Abbruchbesuch aufgeführten Tests und Bewertungen durchgeführt werden. BioMarin ist so schnell wie möglich über alle Studienabbrüche zu informieren. Prüfer oder Prüfungsteilnehmer können die Verabreichung des Prüfpräparats jederzeit aussetzen oder beenden. Zu den Gründen, aus denen der Prüfer oder BioMarin einen Probanden von der Studienbehandlung in BMN 111-206 absetzen kann, gehören u. a. die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Prüfungsteilnehmer erleidet ein schwerwiegendes oder unvertretbares unerwünschtes Ereignis aufgrund von Vosoritid, wie vom Prüfungsteilnehmer, Prüfer oder Sponsor bestimmt - Der Proband benötigt ein Medikament oder ein medizinisches Verfahren, das nach dem Prüfplan verboten ist - Der Proband hält sich nicht an die im Prüfplan festgelegten Studienanforderungen - Proband in der Nachverfolgung verloren |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Sentinel-Probanden erhielten unverblindet Vosoritid, alle nachfolgenden Probanden werden zentral randomisiert mit Stratifizierung unter Verwendung einer Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1, d.h. Injektion mit Placebo: Vosoritid. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Probanden werden in drei Alterskohorten eingeteilt, basierend auf dem Alter beim Screening der Studie, beginnend mit der ältesten Population. Die Kohorten 1 und 2 sind nach Alter stratifiziert. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Der Prüfarzt und andere an der Studie beteiligte Mitarbeiter bleiben auch während des gesamten Verfahrens gegenüber dem Behandlungsrandomisierungscode verblindet. Im Falle einer medizinischen Notfallsituation, in der das Management des Probanden durch die Kenntnis der Behandlungszuweisung bestimmt oder wesentlich verändert werden würde, kann der Prüfer die Verblindung ohne vorherige schriftliche Genehmigung des medizinischen Monitors aufheben. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die | Ein unabhängiger Drittanbieter entwickelte den Randomisierungsplan, so dass BioMarin und das Personal vor Ort hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet blieben. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Probanden werden zentral randomisiert mit Stratifizierung durch eine Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Doppelte Verblindung. Probanden und die Mitglieder der teilnehmenden Prüfstelle sind gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Sentinel-Probanden erhalten unverblindet Vosoritid, alle nachfolgende Probanden werden verblindet. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | In BMN 111-206 werden Vosoritid und Placebo auf die gleiche Weise verpackt und etikettiert, mit der Studiennummer und einer eindeutigen Identifikationsnummer. Das Vosoritid-Placebo ist so gestaltet, dass es äußerlich mit Vosoritid vergleichbar ist, wird auf die gleiche Weise rekonstituiert und enthält alle Bestandteile des Arzneimittels mit Ausnahme von Vosoritid, einschließlich kommerziell beschafftem sterilem WFI (Wasser für Injektionszwecke). |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Es werden insgesamt 3 Analysepopulationen für alle Zusammenfassungen und Analysen verwendet: <u>FAS (Full Analysis Set)</u> - definiert nach dem Intention-to-Treat-Prinzip und umfasst alle eingeschlossenen Sentinel-Probanden und randomisierte Probanden mit einer unterschriebenen Einverständniserklärung für die Studie BMN 111-302. Das FAS wird zur Darstellung der Baseline-Charakteristika und der Wirksamkeitsdaten verwendet. <u>Sicherheitspopulation</u> - definiert als alle Probanden im FAS, die mindestens eine Dosis von Vosoritid in der Studie BMN 111-206 erhalten haben. Die Sicherheitspopulation wird für die Darstellung der Sicherheitszusammenfassungen verwendet. <u>PK-Population</u> - definiert als alle Sentinel-Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare PK-Konzentration aufweisen. Alle Auflistungen werden getrennt für die Sentinel- und randomisierten Probanden. Die Probanden werden nach Kohorte gruppiert. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|--|--|
| | | Es ist nicht geplant, statistische Tests durchzuführen. Die Daten werden mittels deskriptiver Statistik analysiert. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen waren für den Interim Studienbericht nicht geplant |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) 44 Probanden randomisiert Kohorte 1 Sentinel: 4 (Unverblindet) Kohorte 1 randomisiert: 26 Kohorte 2 Sentinel: 4 Kohorte 2 randomisiert: 10 b) Kohorte 1 Sentinel: 4 (Unverblindet) Kohorte 1 randomisiert: laufend Kohorte 2 Sentinel: laufend Kohorte 2 randomisiert: laufend c) Studie noch laufend |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Zum Zeitpunkt des Interim Studienberichts sind keine Probanden verloren gegangen oder ausgeschlossen worden |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studien Start: 13 Juni 2018 Studien Ende: Laufend Interim Studienbericht basierend auf Datum des Stichtages: Datenschnitt: 12. September 2019 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Laufend |
| a: nach CONSORT 2010. | | |
| Quelle: Interim CSR BMN 111-206/208 vom 03. April 2020; Datenschnitt: 12. September 2019 | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

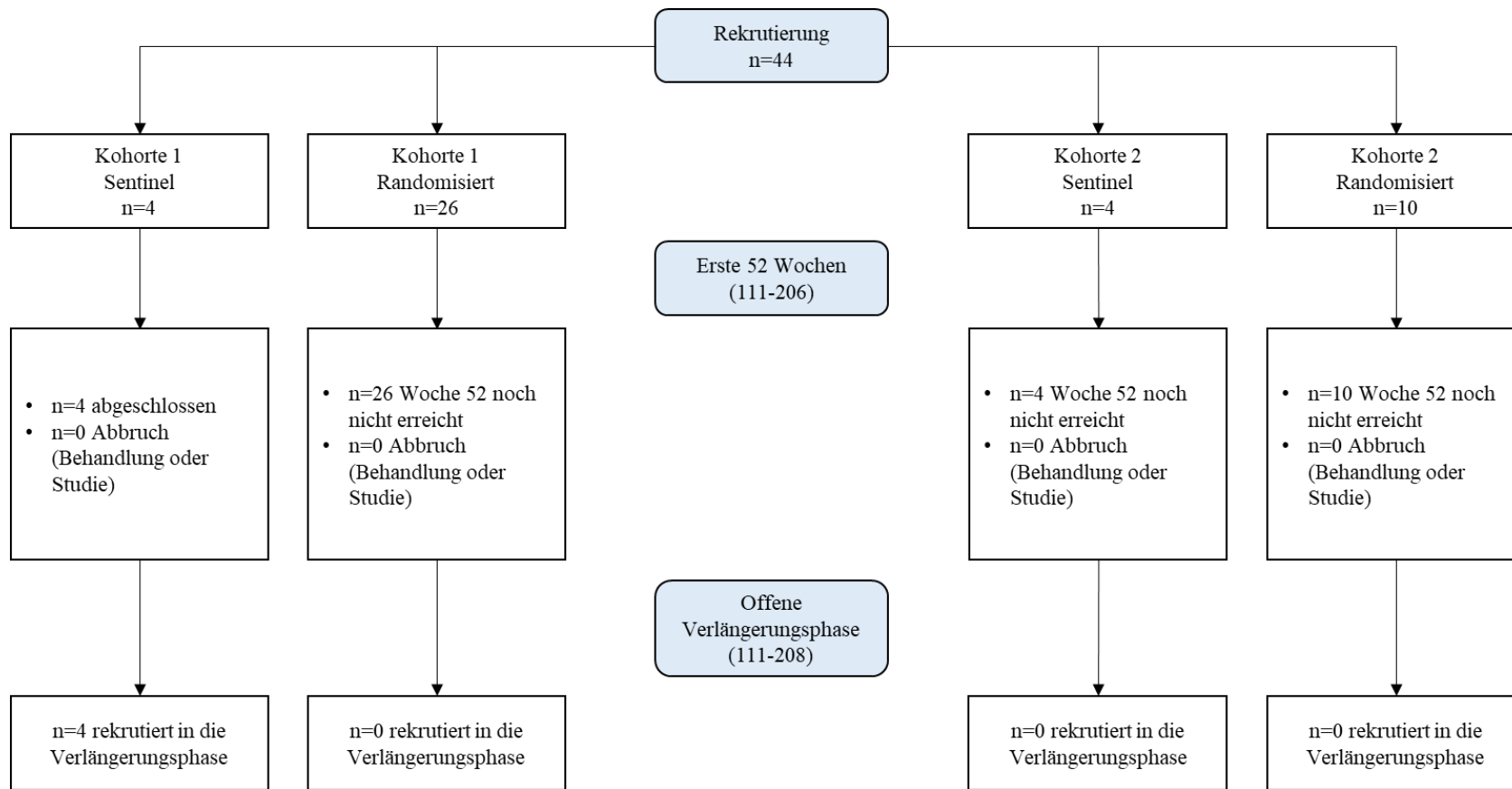


Abbildung 4-51 Flow-Chart für den Patientenfluss (Studie BMN 111-206 (laufend))

Quelle: Interim CSR BMN 111-206/208 vom 03. April 2020; Datenschnitt: 12. September 2019 Abbildung 9.1.1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-301

Studie: BMN 111-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|-----------------|
| A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia (Clinical Study Report BMN 111-301, date of Report: 21-April-2020) | CSR BMN 111-301 |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

BMN 111-301 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien Geschlecht und Tanner-Stadium (I oder >I)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/IWRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/IWRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüffärzte, Studienpersonal, sowie die Kinder und deren Betreuungspersonen oder behandelnden Fachkräfte waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Verblindung wurde durch die Nutzung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/IWRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüffärzte, Studienpersonal, sowie die Kinder und deren Betreuungspersonen oder behandelnden Fachkräfte waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Verblindung wurde durch die Nutzung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IVRS/IWRS) sowie das identische Aussehen der Verum-/Placebo-Interventionen erreicht.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BMN 111-301 handelt es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Probanden und deren Betreuer als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score Körpergröße**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „z-Score Körpergröße“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY[®]“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Funktionelle Selbstständigkeit anhand von WeeFIM[®]-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Funktionelle Selbstständigkeit anhand von WeeFIM[®]-II“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Sicherheits-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Tabelle 4-205 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-302

Studie: BMN 111-302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---------------------------|
| Interim Clinical Study Report: A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia | BMN 111-302 INTERIM CSR 2 |
| | |

Bei der Verlängerungsstudie BMN 111-302 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score Körpergröße**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'z-Score Körpergröße' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQLTM' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent.

Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität and QoLISSY[®]

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY[®]' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent.
Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Funktionelle Selbstständigkeit anhand WeeFIM[®]

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Funktionelle Selbstständigkeit anhand WeeFIM[®]' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: UE, SUE**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation wurde als alle Probanden im FAS definiert, die in BMN 111-302 mindestens eine Dosis Vosoritid erhielten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE und SUE wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zur Sicherheit wurden von einer externen Partei mit einem externen unabhängigen Statistiker generiert. Die Überprüfung der Data Monitoring Committee (DMC)-Daten erfolgte ungefähr alle 6 Monate während der Studie (oder bei Bedarf ad hoc).
Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Tabelle 4-206 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-202

Studie: BMN 111-202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|-----------------|
| Clinical Study Report: A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia | BMN 111-202 CSR |
| | |

Bei der Studie BMN 111-202 handelt es sich um eine offene Dosisescalationstudie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score der Körpergröße

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „z-Score Körpergröße“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Körperproportionen der Extremitäten“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung in dem entsprechenden Zeitraum erhielten und über Informationen zur Sicherheit nach der Behandlung verfügten, in die Sicherheitsanalyse einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Tabelle 4-207 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206

Studie: BMN 111-205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|-----------------|
| A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia | CSR BMN 111-206 |

Bei der Verlängerungsstudie BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score der Körpergröße**13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „z-Score Körpergröße“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Körperproportionen der Extremitäten“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsdaten stammen von den Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments in BMN 111-205 bekommen hatten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Tabelle 4-208 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206

Studie: BMN 111-206

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|-----------------|
| A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months (Study BMN 111-206) and A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia (Study BMN 111-208) | CSR BMN 111-206 |

Da die Studie BMN 111-206 noch laufend ist und bisher nur Ergebnisse von Sentinel Probanden vorliegen, können zum jetzigen Zeitpunkt keine Angaben zu den Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekten gemacht werden. Das Verzerrungspotential kann weder auf Studienebene noch auf Endpunktebene abschließend beurteilt werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
