

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vosoritid (VOXZOGO®)

BioMarin International Ltd.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Molekularer Wirkungsmechanismus von Vosoritid.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACH	Achondroplasie
AGV	Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit („annualized growth velocity“)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve („area under the curve“)
BMN 111	Vosoritid (VOXZOGO®)
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CMX	Kollagen-Typ-X-Marker
C _{max}	maximale Konzentration
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
EPAR	European Public Assessment Report
FGF	Fibroblast Growth Factor
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
NEP	neutrale Endopeptidase
NPR-B	natriuretisches Peptid Rezeptor B
PZN	Pharmazentralnummer
SA	Standard-Abweichung
T _{max}	maximale Zeit

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vosoritid
Handelsname:	VOXZOGO®
ATC-Code:	M05BX07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17525971	EU/1/21/1577/001	Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,4 mg Vosoritid*. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,4 mg Vosoritid in 0,5 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.	10 x 0,4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
17525994	EU/1/21/1577/002	Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,56 mg Vosoritid*. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,56 mg Vosoritid in 0,7 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 0,8 mg/ml.	10 x 0,56 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
17526019	EU/1/21/1577/003	Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 1,2 mg Vosoritid*. Nach der Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,2 mg Vosoritid in 0,6 ml Lösung; dies entspricht einer Konzentration von 2 mg/ml.	10 x 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

* durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli*-Zellen hergestellt [1, 2]

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vosoritid (VOXZOGO®) ist die erste kausale Behandlung, die die verlangsamte endochondrale Knochenbildung stimuliert.

Molekularer Wirkmechanismus

Während des Wachstums und der Entwicklung in der Kindheit und Jugend trägt die Balance zwischen zwei streng regulierten Signalwegen (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 3 Rezeptor und C-Typ natriuretisches Peptid [FGFR3/CNP]) dazu bei, ein normales Knochenwachstum zu gewährleisten, welches am Ende zu einem proportionalen Körperbau führt. Der FGFR3 Rezeptor hat eine negativ regulierende Wirkung auf die endochondrale Knochenbildung, während CNP (kodiert durch *NPPC*) die endochondrale Knochenbildung fördert, indem es den MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)-Signalweg über seinen Rezeptor natriuretisches Peptid Rezeptor B (NPR-B) blockiert [3].

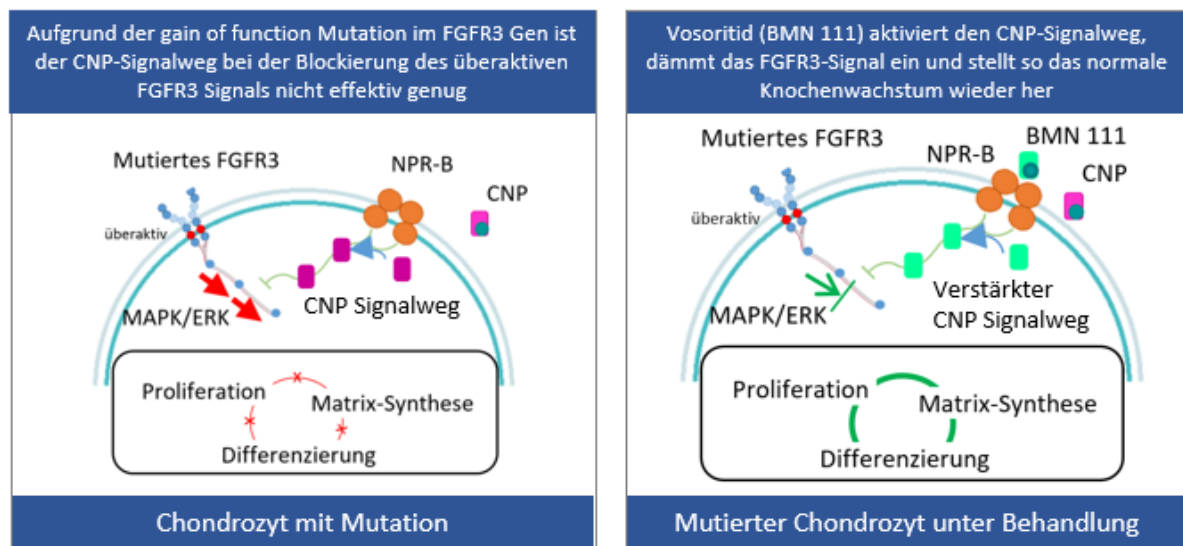


Abbildung 2-1: Molekularer Wirkmechanismus von Vosoritid.

Quelle: BioMarin

Bei der Achondroplasie (ACH) hingegen führt eine Überaktivität des *FGFR3* Signalwegs zu einer unproportional verringerten Körpergröße und einem extremen Kleinwuchs mit stark verkürzten Gliedmaßen [4] (Abbildung 2-1). Die ACH wird durch eine sogenannte "gain-of-function"-Mutation im *FGFR3* Gen verursacht [5]. Dies führt zu einer persistierenden Tyrosinkinase-Aktivität (dem intrazellulären Element des *FGFR3*-Transmembranrezeptors) und damit zu einer Überaktivierung des nachgeschalteten MAPK-Signalwegs, der hemmend auf die Knochenbildung wirkt (Abbildung 2-1) [3].

Das von der *FGFR3* Mutation verursachte Ungleichgewicht zwischen positiver und negativer Regulation des endochondralen Knochenwachstums führt bei Kindern und Jugendlichen mit ACH zu einer reduzierten Proliferation und Differenzierung von Knorpelzellen (Chondrozyten). Das Resultat ist eine Hemmung der endochondralen Verknöcherung, durch welche 90% der Knochen des menschlichen Körpers gebildet werden, inklusive der Mittelgesichtsknochen, Teile des Kieferknochen, Rippen, Röhrenknochen und Wirbel [6].

Vosoritid ist ein modifiziertes Analogon des natürlich vorkommenden CNP. Es wurde entwickelt, um durch Aktivierung des CNP-Signalwegs der Hemmung der endochondralen Knochenbildung durch den überaktiven *FGFR3* in der Wachstumsfuge entgegenzuwirken [7, 8].

Im Jahr 2012 veröffentlichte BioMarin die Ergebnisse erfolgreicher präklinischer Studien in einem Tiermodell der ACH, die zeigten, dass Vosoritid das physiologische proportionale Knochenwachstum wiederherstellen konnte [9] und schloss eine erfolgreiche Phase-I-Studie ab [10].

Pharmakokinetische Eigenschaften

Als modifiziertes Analogon des natürlich vorkommenden CNP ist Vosoritid resistent gegen den zellulären Abbau. Das Peptidanalogen mit 39 Aminosäuren enthält die 37 C-terminalen Aminosäuren der humanen CNP53-Sequenz plus zusätzlich 2 Aminosäuren (Pro Gly), die eine Resistenz gegen den Abbau durch neutrale Endopeptidase (NEP) bewirken, was zu einer längeren Halbwertszeit im Vergleich zum endogenen CNP führt [8].

Die Pharmakokinetik von Vosoritid wurde bei insgesamt 58 Patienten mit ACH zwischen 5 und 18 Jahren beurteilt, die 52 Wochen lang einmal täglich eine subkutane Injektion mit 15 µg/kg Vosoritid erhielten. Die Pharmakokinetik von Vosoritid bei 18 Patienten zwischen 2 und < 5 Jahren wurde ebenfalls untersucht und entsprach der älterer Kinder [1].

- *Resorption.* Vosoritid wurde im Schnitt (Median) nach einer maximalen Zeit (T_{max}) von 15 Minuten absorbiert. Die mittlere (± SA) Spitzen-Konzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt null bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{0-t}), die nach 52 Wochen Behandlung beobachtet wurde, war 5 800 (± 3 680) bzw. 290 000 (± 235 000) pg-min/ml. Die Bioverfügbarkeit von Vosoritid wurde nicht in klinischen Studien untersucht.
- *Verteilung.* Das mittlere (± SA) scheinbare Verteilungsvolumen betrug nach 52 Behandlungswochen 2 910 (± 1 660) ml/kg.
- *Biotransformation.* Es wird davon ausgegangen, dass die Metabolisierung von Vosoritid über katabole Pfade erfolgt und die Substanz in kleine Peptidfragmente und Aminosäuren zerlegt wird.
- *Elimination.* Die mittlere (± SA) scheinbare Clearance betrug nach 52 Behandlungswochen 79,4 (53,0) ml/min/kg. Die mittlere (± SA) Halbwertszeit liegt bei 27,9 (9,9) Minuten. Die Variabilität von Patient zu Patient (Variationskoeffizient) der scheinbaren Clearance beträgt 33,6 %.
- *Linearität/Nichtlinearität.* Der Anstieg der Plasma-Exposition (AUC und C_{max}) mit der Dosis war höher als dosisproportional im Dosisbereich von 2,5 (das 0,17-Fache der empfohlenen Dosis) bis 30,0 µg/kg/Tag (das Doppelte der zugelassenen Dosis).
- *Besondere Personengruppen.* Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Vosoritid basierend auf Alter, Geschlecht, Rasse oder Ethnizität beobachtet.
- *Körpergewicht.* Das Körpergewicht ist die einzige signifikante Kovariable für die Clearance und das Verteilungsvolumen von Vosoritid. Clearance und Verteilungsvolumen von Vosoritid steigen mit zunehmendem Körpergewicht bei Patienten mit ACH (9 bis 74,5 kg). Die empfohlene Dosierung berücksichtigt diese Abweichung und empfiehlt die Anwendung von Dosen über (bei Patienten mit einem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Körpergewicht zwischen 10 und 16 kg) oder unter (bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 44 kg) der „Standarddosis“ von 15 µg/kg, um in allen Gewichtsklassen einen ähnlichen Expositionsgrad zu erzielen.

- *Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion.* Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht untersucht. Basierend auf dem Eliminationsmechanismus wird erwartet, dass eine Beeinträchtigung von Nieren- oder Leberfunktion die Pharmakokinetik von Vosoritid nicht verändert.

Biomarker (cGMP und CXM) für die NPR-B Aktivität und die endochondrale Ossifikation

Zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) ist ein Biomarker für die NPR-B-Aktivität und Kollagen-Typ-X-Marker (CXM) ein Biomarker für die endochondrale Ossifikation. Expositionsabhängige (beruhend auf der „area under the curve“ [AUC] und der maximalen Konzentration [C_{max}]) Anstiege der Konzentrationen von cGMP im Urin und CXM im Serum ab Baseline wurden im Rahmen der Vosoritid-Behandlung beobachtet. Der Anstieg bei den cGMP-Konzentrationen im Urin im Vergleich zu den Baseline-Werten erfolgte in den ersten vier Stunden nach der Verabreichung der Dosis. Die mittlere CXM-Konzentration im Serum stieg von Baseline bis Tag 29 bei einer täglichen Verabreichung dieses Arzneimittels. Diese Wirkung blieb über die 24 Behandlungsmonate hinaus bestehen [1].

Die Aktivität von Vosoritid, gemessen durch cGMP im Urin, lag etwa beim Sättigungswert. Gleichzeitig wurde der maximale Anstieg der Wachstumsfugenaktivität, angezeigt durch CXM, bei einer einmal täglich subkutan verabreichten Dosis von 15 µg/kg erreicht [1, 11].

Klinische Effekte

Der Wirkmechanismus von Vosoritid besteht darin, die Physiologie des Knochenwachstums wiederherzustellen. Dies führt zu Verbesserungen des Wachstums, die in randomisierten klinischen Studien als signifikante Erhöhung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) und des z-Scores für die Körpergröße (mit Bezug auf Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur sowie mit Bezug auf Achondroplasie-Referenzdaten) gemessen werden konnten (Ergebnisse der Phase-II- und Phase-III-Studien) [12-14]. Diese signifikante Verbesserung konnte in der Phase-III-Studie auch im Langzeitverlauf gegenüber einer externen historischen Kohorte gezeigt werden (siehe Modul 4).

Es wird erwartet, dass die gemessenen Verbesserungen langfristig zu einer verbesserten Proportionalität und Bewältigung der Aufgaben des täglichen Lebens führen und damit die Lebensqualität der betroffenen Individuen erhöht. Durch die Stimulierung des Knochenwachstums in einem frühen Stadium des Lebens sollte es nicht nur möglich sein, Behinderungen zu vermeiden und psychosoziale Aspekte zu verbessern, sondern auch medizinische Komplikationen und Krankenhausaufenthalte zu reduzieren, die sonst häufig im Laufe des Lebens von Personen mit ACH auftreten [15-19].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vosoritid (VOXZOGO®) ist das erste zugelassene Medikament, das der zugrunde liegenden genetischen Ursache der ACH entgegenwirkt und somit eine kausale Therapie ermöglicht [20].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
VOXZOGO® wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden	ja	26. August 2021 [1]	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Information stammt aus der aktuellen Version der Fachinformation für VOXZOGO®, Stand 05/2023 [1, 2].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zu Vosoritid stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) [1, 2].

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Vosoritid stammen aus der Fachinformation [1, 2] sowie Publikationen, die mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Handsuche identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Voxzogo - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (DE). [Internet]. [Zugriff: 26.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf.
2. BioMarin. Fachinformation. VOXZOGO® 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Internet]. [Zugriff: 26.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023512>.
3. Espiner E, Prickett T, Olney R. Plasma C-Type Natriuretic Peptide: Emerging Applications in Disorders of Skeletal Growth. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(6):345-57. 10.1159/000496544.
4. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn.* 2017 Apr;246(4):291-309. 10.1002/dvdy.24479.
5. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of

- dwarfism, achondroplasia. *Cell*. 1994 Jul 29;78(2):335-42. 10.1016/0092-8674(94)90302-6.
6. Herlihy B. *The Human Body in Health and Illness*, 4th edition. Chapter 8: Skeletal System.: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2007.
 7. Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and Emerging Therapeutic Options for the Management of Rare Skeletal Diseases. *Paediatr Drugs*. 2019 Apr;21(2):95-106. 10.1007/s40272-019-00330-0.
 8. Long S, Wendt DJ, Bell SM, Taylor TW, Dewavrin JY, Vellard MC. A novel method for the large-scale production of PG-CNP37, a C-type natriuretic peptide analogue. *J Biotechnol*. 2012 Dec 15;164(2):196-201. 10.1016/j.jbiotec.2012.08.001.
 9. Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lassel C, Mugniery E, Oppeneer T, et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 2012 Dec 7;91(6):1108-14. 10.1016/j.ajhg.2012.10.014.
 10. BioMarin. A Phase 1, Two-Part, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers; NCT01590446. 2012.
 11. Chan ML, Qi Y, Larimore K, Cherukuri A, Seid L, Jayaram K, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Aug 25. 10.1007/s40262-021-01059-1.
 12. 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. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):684-92. 10.1016/S0140-6736(20)31541-5.
 13. 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. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):25-35. 10.1056/NEJMoa1813446.
 14. Savarirayan R, Wilcox W, Harmatz P, Phillips J, Polgreen LE, Tofts L, et al. A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Infants and Toddlers with Achondroplasia [Konferenzbeitrag]. Annual Meeting of Endocrine Society, 2022; Atlanta, US.
 15. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 3;14(1):1. 10.1186/s13023-018-0972-6.
 16. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021 May;146:115872. 10.1016/j.bone.2021.115872.
 17. Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clin Genet*. 2020 Jan;97(1):179-97. 10.1111/cge.13542.
 18. Fredwall SO, Steen U, de Vries O, Rustad CF, Eggesbo HB, Weedon-Fekjaer H, et al. High prevalence of symptomatic spinal stenosis in Norwegian adults with achondroplasia: a population-based study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 May 25;15(1):123. 10.1186/s13023-020-01397-6.
 19. Savarirayan R, Baratela W, Butt T, Cormier-Daire V, Irving M, Miller BS, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022 2022/06/13;17(1):224. 10.1186/s13023-022-02372-z.

20. European Medicines Agency. Voxzogo, CHMP Assessment Report, 2021. Procedure No. EMEA/H/C/005475/0000, Accessed June 19, 2023 [Internet]. [Zugriff]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxzogo-epar-public-assessment-report_en.pdf.