

Vosoritid (Achondroplasie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-92

Version: 1.0

Stand: 29.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1682

DOI: 10.60584/A23-92

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vosoritid (Achondroplasie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.09.2023

Interne Projektnummer

A23-92

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-92>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vosoritid (Achondroplasie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-92>.

Schlagwörter

Vosoritid, Achondroplasie, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03583697, NCT03197766, NCT03424018, NCT02055157, NCT02724228, NCT03989947, NCT01603095

Keywords

Vosoritide, Achondroplasia, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03583697, NCT03197766, NCT03424018, NCT02055157, NCT02724228, NCT03989947, NCT01603095

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Kleinwüchsiger Menschen und ihre Familien e. V. (BKMF) für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Kleinwüchsiger Menschen und ihre Familien e. V. (BKMF) waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Lukas Gockel
- Merlin Bittlinger
- Lisa Junge
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Vosoritid wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vosoritid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.09.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.24
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.36
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I 4.3 Ergebnisse	I.43
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.50
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.52
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.52
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.55
I 6 Literatur	I.58
I Anhang A Suchstrategien.....	I.61
I Anhang B Ergebnisgraphen der RCTs 206 und 301.....	I.62
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.64
I Anhang D Forest Plots der Metaanalysen.....	I.70
I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität	I.73
I Anhang E.1 Ergebnistabellen zu ergänzend dargestellten Endpunkten zur Morbidität	I.73
I Anhang E.2 Ergebnisgraphen.....	I.75
I Anhang F Ergebnisse aus Langzeitstudien	I.78
I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.85

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid	I.9
Tabelle 3: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.17
Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen zu Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score)	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.25
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.32
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.34
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC	I.37
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.42
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.44
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC	I.45
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vosoritid + BSC vs. BSC	I.53
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu BSC.....	I.55
Tabelle 17: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.57
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206	I.64
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206	I.66
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301	I.67
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301	I.68
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq Grad 3) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301	I.68

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +
BSC, Studie 301 I.69

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs.
Placebo +BSC I.73

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Darstellung des Zusammenhangs der vom pU vorgelegten Studien	I.18
Abbildung 2: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019	I.62
Abbildung 3: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI der Körpergrößen z-Scores von Baseline zu Woche 52 – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022.....	I.62
Abbildung 4: Box-Plot der ergänzend dargestellten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019	I.63
Abbildung 5: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 der ergänzend dargestellten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022	I.63
Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nach Altersgruppen bei Studienbeginn	I.70
Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Körpergröße (z-Score)	I.70
Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit	I.70
Abbildung 9: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment.....	I.71
Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge..	I.71
Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkelänge zur Länge von Knie bis Ferse	I.71
Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkelänge zu Schienbeinlänge.....	I.71
Abbildung 13: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen.....	I.72
Abbildung 14: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt SUEs.....	I.72
Abbildung 15: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE).....	I.72

Abbildung 16: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses des Ober- zu Unterkörpersegments (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019	I.75
Abbildung 17: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 für das ergänzend dargestellte Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022	I.75
Abbildung 18: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019	I.76
Abbildung 19: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse (\pm Standardabweichung) – RTC, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019	I.76
Abbildung 20: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019	I.77
Abbildung 21: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019	I.77
Abbildung 22: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 25.02.2022	I.78
Abbildung 23: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 202/205, Datenschnitt Studie 205: 25.02.2022	I.78
Abbildung 24: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt Studie 208: 26.01.2022	I.79
Abbildung 25: Box-Plot des 12 Monats-Intervalls der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 25.02.2022	I.79
Abbildung 26: Verlaufskurve der beobachteten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über 2 Jahre (Mittelwert, Standardfehler), kombinierte Darstellung der Studien 901/301/302, Datenschnitt Studie 901: 07.09.2020, Datenschnitt Studie 302: 02.11.2020	I.80
Abbildung 27: Box-Plot der kumulativen jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, kombinierte Darstellung der Studien 202/205, Datenschnitt Studie 205: 25.02.2022 ..	I.80

Abbildung 28: Box-Plot der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für Patientinnen und Patienten ≥ 2 bis < 5 Jahre (inkl. Sentinels), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt Studie 208: 26.01.2022 I.81

Abbildung 29 Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 25.02.2022 I.81

Abbildung 30: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 202/205, Datenschnitt Studie 205: 25.02.2022 I.82

Abbildung 31: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt Studie 208: 26.01.2022 I.82

Abbildung 32: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020 I.83

Abbildung 33: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Oberschenkel­länge zur Länge von Knie bis Ferse (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020 I.83

Abbildung 34: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Oberschenkel­länge Schienbeinlänge (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020 I.84

Abbildung 35: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020 I.84

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HLT	High Level Term (Begriff hoher Ebene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NFAH	Near final Adult Height (nahezu endgültige Erwachsenengröße)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
plc	Placebo
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoLISSY	The Quality of Life of Short Stature Youth
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
vos	Vosoritid
WeeFIM	Pediatric Functional Independence Measure II

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vosoritid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.09.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid

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

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

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studien BMN 111-206 und BMN 111-301 (nachfolgend als Studie 206 bzw. 301 bezeichnet). Für eine Einschätzung der Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid werden Teilergebnisse der vom pU vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet. Diese enthalten zusätzlich zu den genannten Studien Daten aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-202, BMN 111-205, BMN 111-208 und BMN 111-302.

Studie 206

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

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

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

In der Studie 206 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 5 Jahren eingeschlossen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Achondroplasie ab einem Alter von 2 Jahren. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation (Kohorte 1: Alter ≥ 2 bis < 5 Jahre, 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 16 im Vergleichsarm) herangezogen. Die Kohorten 2 und 3 werden nachfolgend daher nicht mehr betrachtet. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 wurden zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Vosoritid oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 206 ausgegangen.

Der primäre Endpunkt der Studie 206 war die Veränderung des z-Scores der Körperlänge/-größe sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Morbidität erhoben.

Im Folgenden wird die relevante Teilpopulation der Studie 206 – d. h. Kohorte 1 der Studie 206 – aus Gründen der vereinfachten Darstellung nur noch mit „Studie 206“ bezeichnet.

Studie 301

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine doppelblinde RCT der Phase III mit einer Dauer von 52 Wochen zur Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu Placebo bei Kindern im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, welche zum Studieneintritt aktive Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Beobachtungsstudie BMN 111-901 waren und für die nach vorheriger Teilnahme an der Studie BMN 111-901 eine Wachstumserhebung (inkl. Körpergröße) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorlag. Zudem durften die Epiphysen noch nicht geschlossen sein und die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit musste einen Wert von $\geq 1,5$ cm/Jahr aufweisen.

In der Studie 301 wurden insgesamt 60 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 61 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert.

Die Behandlung mit Vosoritid erfolgte zulassungskonform. Im Vergleichsarm erfolgte 1-mal täglich eine subkutane Injektion mit Placebo. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 301 ausgegangen.

Der primäre Endpunkt der Studie 301 war die Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Anwendungsgebiet von Vosoritid umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die relevante Teilpopulation der Studie 206 umfasst Kinder im Alter zwischen 2 bis < 5 Jahren, in die Studie 301 wurden Patientinnen und Patienten von 5 bis < 18 Jahren eingeschlossen. Bis auf das Alter unterscheiden sich die Populationen der Studie 206 und der Studie 301 nicht maßgeblich.

Zwar liegen keine Überschneidungen zwischen den Altersgruppen der Studien 206 und 301 vor, jedoch stützt die Betrachtung der Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter bei Studienbeginn für den in der vorliegenden Bewertung maßgeblichen (und altersadjustierten) Endpunkt Körpergröße (z-Score) eine metaanalytische Zusammenfassung. Es gibt zudem innerhalb der jeweiligen Studie keinen Hinweis darauf, dass eine bedeutsame Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei Studienbeginn für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte vorliegt. In der vorliegenden Datensituation wird somit angenommen, dass eine Metaanalyse der Studien 206 und 301 sinnvoll und durchführbar ist. Wo möglich und sinnvoll, werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der relevanten Studien 206 und 301 metaanalytisch zusammengefasst.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien 206 und 301 jeweils als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund dessen können für die Endpunkte funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für Endpunkte, die nicht metaanalytisch zusammengefasst werden können bzw. bei denen eine Zusammenfassung nicht sinnvoll ist, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle Endpunkte, bei denen eine metaanalytische Zusammenfassung möglich und sinnvoll ist, können maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten keine Ereignisse auf. In den Studien 206 und 301 zeigen sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Körpergröße (z-Score)

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC. Dieser Vorteil resultiert für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206) unter Vosoritid-Behandlung aus einem durchschnittlichen Wachstum um 6,38 cm, während die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm um 5,41 cm wuchsen (Differenz: 0,96 cm). Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre (Studie 301) wuchsen durchschnittlich um 5,86 cm unter Vosoritid-Behandlung und 4,29 cm unter Placebo (Differenz: 1,57 cm). Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigen, dass der Effekt nachhaltig ist, und stellen die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.

Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)

Für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM), zeigt sich in der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie 301 liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY)

Die Endpunkte Bewältigung und Einstellungen (The Quality of Life of Short Stature Youth [QoLISSY]) wurden ausschließlich in der Studie 301 erhoben. Es liegen ausschließlich geeignete Daten für Kinder im Alter ≥ 8 Jahre aus der patientenberichteten Version vor. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

QoLISSY und PedsQL

Die Instrumente QoLISSY und PedsQL wurden ausschließlich in der Studie 301 erhoben. Es liegen ausschließlich geeignete Daten für Kinder im Alter ≥ 8 Jahre aus der patientenberichteten Version vor. Es zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels QoLISSY bzw. PedsQL, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

In der Studie 206 traten in den Endpunkten schwere UEs und Abbruch wegen UEs keine Ereignisse auf. Für die schweren UEs und den Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Studie 301 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Reaktionen an der Injektionsstelle (UE)

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ergibt sich aus der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein positiver Effekt der Vosoritid-Behandlung im Endpunkt Körpergröße (z-Score). Die unterstützende Betrachtung der Langzeitdaten aus den Studien 901/301/302 (2-Jahres-Vergleich gegenüber Placebo), 206/208 (bis zu 2,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline), 301/302 (bis zu 3,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) bzw. 202/205 (bis zu 7 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) zeigt, dass der Effekt auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum als 7 Jahre können aufgrund niedriger Patientenzahlen zu den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussagen getroffen werden. Insgesamt stellen die Langzeitdaten die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) ist schwer abschätzbar, was eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bedeutet. Zudem liegen bisher noch keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, welche Vosoritid durchgängig ab dem Alter von 2 Jahren bis zum Verschluss der Wachstumsfugen erhalten haben. Damit ist auch die letztendlich durch eine Vosoritid Behandlung erreichbare finale Gesamtgröße derzeit noch nicht genau bekannt. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht quantifizieren.

Auf Endpunktebene ergibt sich für die Körpergröße (z-Score) zunächst ein Beleg für einen Zusatznutzen. Die Betrachtung der Körpergröße (z-Score) erlaubt jedoch allenfalls einen indirekten Rückschluss auf den Effekt einer Vosoritid-Behandlung auf die mit der Achondroplasie assoziierten Folgekomplikationen und funktionellen Beeinträchtigungen. Endpunkte, welche Folgekomplikationen oder funktionelle Beeinträchtigungen direkt erfassen, wurden in den vorliegenden Studien jedoch nicht erhoben bzw. zeigten keine statistisch signifikanten Effekte zum Vorteil von Vosoritid. Zudem liegen auch für die weiteren anthropometrischen Endpunkte (Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten), welche Achondroplasie-assoziierte Merkmale abbilden keine geeigneten Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen der vom pU vorgelegten Operationalisierung zeigt sich allerdings keine Veränderung des disproportionierten Wachstums. Daraus ergeben sich Limitationen in der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

In den Endpunkten, für die eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien 206 und 301 nicht möglich bzw. sinnvoll war, ergaben sich auf Ebene der einzelnen Studien weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Vosoritid.

Aufgrund der vorangehend beschriebenen Limitationen wird in der Gesamtschau maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgesprochen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ^b ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	BSC ^c	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. d. Für Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 15 Jahre bei Behandlungsbeginn liegen keine Daten vor. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 52 Wochen herangezogen. Der pU wählt für die von ihm herangezogene Evidenz keine Einschränkungen hinsichtlich einer Mindestbehandlungsdauer oder des Studientyps. Er legt im Dossier unter weitere Untersuchungen auch Auswertungen vor, die Ergebnisse aus nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien umfassen, um Langzeiteffekte von Vosoritid abzubilden. Zum Umgang mit den unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten siehe Abschnitt I 3.1.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vosoritid (Stand zum 12.07.2023)
- bibliografische Recherche zu Vosoritid (letzte Suche am 28.06.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vosoritid (letzte Suche am 28.06.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Vosoritid (letzte Suche am 28.06.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Vosoritid (letzte Suche am 18.09.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Da in der vorliegenden Bewertung ergänzend 1-armige Langzeitdaten betrachtet wurden, wurde auch hier die Vollständigkeit überprüft. Auch hier wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
BMN 111-206 (206 ^c)	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4-6]	nein
BMN 111-301 (301 ^c)	ja	ja	nein	ja [7,8]	ja [9-11]	ja [12]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

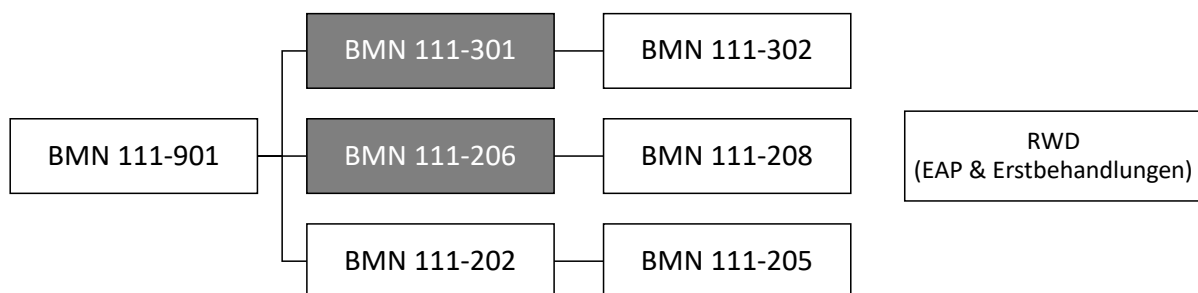
Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Vosoritid bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, besteht aus den RCTs BMN 111-206 (nachfolgend als Studie 206 bezeichnet) und BMN 111-301 (nachfolgend als Studie 301 bezeichnet). Für eine Einschätzung der Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid werden Teilergebnisse der vom pU vorgelegten Langzeitdaten ergänzend betrachtet (siehe nachfolgender Abschnitt).

Langzeitdaten

Der pU legt verschiedene Auswertungen zur Abbildung von Langzeiteffekten einer Therapie mit Vosoritid vor. Diese umfassen je nach Auswertung Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten über die Zeiträume der RCTs und deren Verlängerungsstudien (nachfolgend 301/302 bzw. 206/208 genannt), über den Zeitraum der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (nachfolgend 202/205 genannt) sowie über den Zeitraum der Beobachtungsstudie BMN 111-901 von mindestens 1 Jahr, der RCT BMN 111-301 und das 1. Behandlungsjahr der Verlängerungsstudie BMN 111-302 (nachfolgend 901/301/302 genannt).

Nachfolgend werden zunächst die Studien BMN 111-901, BMN 111-302, BMN 111-208, BMN 111-202 und BMN 111-205 (nachfolgend ohne BMN 111 benannt) und danach die vorgelegten Analysen und der Umgang mit ihnen in der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Abbildung 1 stellt eine Übersicht und den Zusammenhang der vorgelegten Evidenz dar.



schattiert: RCT; nicht schattiert: sonstiger Studientyp; EAP: Early Access Programm; RWD: Real World Data

Abbildung 1: Darstellung des Zusammenhangs der vom pU vorgelegten Studien

Studiencharakteristika

Studie 901

Bei der Studie 901 [13] handelt es sich um eine abgeschlossene, prospektive Beobachtungsstudie zur Erhebung von Baseline-Wachstumsmessungen bei Patientinnen und Patienten, die für nachfolgende Interventionsstudien infrage kamen. Eingeschlossen wurden 363 Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis ≤ 17 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Erhebung der Wachstumsmessungen erfolgte ab Monat 0 in 3-monatigen Abständen. Für einen Übergang in eine nachfolgende

Interventionsstudie (202, 206 oder 301) mussten, bis auf für Kinder im Alter von 0 bis 3 Monaten, Wachstumsdaten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorliegen.

Studien 202 und 205

Die Studie 202 [14] ist eine abgeschlossene, sequenzielle offene Phase-II-Dosiseskalationsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit einer Vosoritid-Therapie. Im Zuge der Studie wurden jedoch auch Wachstumsparameter wie die z-Scores der Körpergröße oder die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erhoben. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis ≤ 14 Jahren, die zuvor mindestens 6 Monate an der Studie 901 teilgenommen hatten (siehe oben). Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten den zusätzlichen in den Ein- und Ausschlusskriterien geforderten Anforderungen hinsichtlich Begleiterkrankungen (z. B. Abwesenheit von Autoimmunerkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen oder definierter kardiovaskulärer Erkrankungen) bzw. Begleitbehandlungen (z. B. keine chronische Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten oder Wachstumshormonen) entsprechen. Insgesamt wurden 35 Patientinnen und Patienten in die Studie 202 eingeschlossen und den 4 sequenziellen Dosiskohorten zugeteilt. Dabei umfasste die Kohorte 1 (2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) und die Kohorte 2 (7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) jeweils 8 Patientinnen und Patienten. In der Kohorte 3 (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) wurden 10 und in der Kohorte 4 (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) wurden 9 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Nach einer initialen Behandlungsphase von 6 Monaten wurden die Kohorten 1 und 2 für die folgenden 18 Monate auf eine tägliche Dosis von 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gesteigert, während die Kohorten 3 und 4 die initialen Dosierungen beibehielten. Nach Abschluss der 24-monatigen Behandlungsphase in der Studie 202 konnten die Patientinnen und Patienten in die offene Verlängerungsstudie 205 [15] übergehen. Insgesamt fahren 30 Patientinnen und Patienten in der laufenden Studie 205 mit ihrer zuletzt erhaltenen Dosis aus der Studie 202 bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH) fort. Diese ist definiert als Nachweis des Verschlusses der Wachstumsfugen und einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit $< 1,5$ cm pro Jahr. Die Beobachtung der Patientinnen und Patienten erfolgt bis zum Erreichen der NFAH, jedoch mindestens über 5 Jahre, sollte die NFAH früher erreicht werden. Auswertungen der laufenden Studie 205 legt der pU zum Datenschnitt vom 25.02.2022 vor.

Studie 208

Patientinnen und Patienten, welche die placebokontrollierte RCT 206 (zur Beschreibung siehe Abschnitt I 3.2) abgeschlossen haben, hatten anschließend die Möglichkeit an der offenen Verlängerungsstudie 208 [16] teilzunehmen und dort mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden. Insgesamt wurden 73 Patientinnen und Patienten in eine von 4 Alterskohorten (Alter bei 1. Gabe von Vosoritid: 0 bis < 6 Monate, ≥ 6 bis < 24 Monate, ≥ 24 bis < 60 Monate, ≥ 60 Monate) eingeschlossen. Die Beobachtung erfolgt bis zum Erreichen der NFAH (zur Definition siehe den Abschnitt zu den Studien 202 und 205). Für die laufende Studie 208 legt der pU Auswertungen zum Datenschnitt vom 26.01.2022 vor.

Studie 302

Patientinnen und Patienten, die die placebokontrollierte Studie 301 (zur Beschreibung siehe Abschnitt I 3.2) abgeschlossen haben, hatten anschließend die Möglichkeit an der offenen, 1-armigen Verlängerungsstudie 302 [17] teilzunehmen und dort mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden. Insgesamt wurden 119 Patientinnen und Patienten in die Studie 302 eingeschlossen. Die Beobachtung der Patientinnen und Patienten erfolgt bis zum Erreichen der NFAH (zur Definition siehe den Abschnitt zu den Studien 202 und 205), jedoch mindestens über 5 Jahre, sollte die NFAH früher erreicht werden. Für die laufende Studie 302 legt der pU Auswertungen zum Datenschnitt vom 25.02.2022 vor.

Vorgelegte Auswertungen und Umgang in der Nutzenbewertung

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Langzeitdaten zu Vosoritid.

Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen zu Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score)^a

Studie Analysen	Alter der Patientinnen und Patienten	Verglei- chend [ja/nein]	Zeitraum bzw. Zeitpunkt ^b (davon aussagekräftig ^c)	Unterstützende Betrachtung [ja/nein]
301/302				
Veränderung zu Baseline (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [18])	≥ 5 Jahre	nein (deskriptiv)	3,5–5 Jahre (3,5 Jahre)	ja
Veränderung zu Baseline (z-Score gegenüber Achondroplasie-Referenz [19])	≥ 5 Jahre	nein (deskriptiv)	3,5–5 Jahre	nein
Vosoritid vs. CLARITY; Querschnitt	≥ 5 Jahre	ja	3 Jahre	nein
901/301/302				
Vosoritid vs. Beobachtung/Placebo	≥ 5 Jahre	ja	2 Jahre (2 Jahre)	ja
202/205				
Veränderung zu Baseline (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [18])	≥ 5 Jahre	nein (deskriptiv)	7–8 Jahre (7 Jahre)	ja
Veränderung zu Baseline (z-Score gegenüber Achondroplasie-Referenz [19])	≥ 5 Jahre	nein (deskriptiv)	7–8 Jahre	nein
Vosoritid vs. CLARITY; Querschnitt	≥ 5 Jahre	ja	7 Jahre	nein
206/208				
Veränderung zu Baseline (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [18])	≥ 2 Jahre ^d	nein (deskriptiv)	3–3,5 Jahre (2,5 Jahre)	ja
Vosoritid vs. CLARITY; Längsschnitt	≥ 2 Jahre	ja	1, 2, 3 und 4 Jahre	nein
Vosoritid vs. CLARITY; Querschnitt	≥ 2 Jahre	ja	1, 2, 3 und 4 Jahre	nein
Vosoritid vs. Beobachtung/Placebo; Längsschnitt (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [18])	≥ 2 Jahre	ja	1, 2, 3 und 4 Jahre	nein
Vosoritid vs. Beobachtung/Placebo; Längsschnitt (z-Score gegenüber Achondroplasie-Referenz [19])	≥ 2 Jahre	ja	1, 2, 3 und 4 Jahre	nein
Vosoritid vs. Beobachtung/Placebo; Querschnitt (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [18])	≥ 2 Jahre	ja	1, 2, 3 und 4 Jahre	nein
Vosoritid vs. Beobachtung/Placebo; Querschnitt (z-Score gegenüber Achondroplasie-Referenz [19])	≥ 2 Jahre	ja	1, 2, 3 und 4 Jahre	nein
<p>a. zur Relevanz des Endpunkts in der vorliegenden Nutzenbewertung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>c. Angabe des aussagekräftigen Zeitraums erfolgt nur für Analysen, welche unterstützend betrachtet werden. Über einen längeren Zeitraum können aufgrund niedriger Patientenzahlen zu den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussagen getroffen werden.</p> <p>d. Deskriptive Daten liegen auch für Patientinnen und Patienten < 2 Jahre vor. Diese sind jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>CDC: Centers for Disease Control and Prevention; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

Deskriptive Auswertungen

Die Auswertungen 301/302 umfassen deskriptive Daten einer früheren Vosoritid-Behandlung (Kinder, die in der RCT 301 im Interventionsarm waren [vos/vos]) und einer verzögerten Vosoritid-Behandlung (Kinder, die in der RCT 301 im Placeboarm waren und in der Verlängerungsstudie dann Vosoritid erhielten [plc/vos]). Zusätzlich stellt der pU deskriptiv die Ergebnisse des ursprünglichen vos/vos-Arms und plc/vos-Arms zusammengefasst dar. Für die unterstützende Betrachtung von Langzeiteffekten ist nur der vos/vos-Arm von Interesse, da dieser einen längeren Zeitraum mit einer Gabe von Vosoritid abbildet.

Die Auswertungen 206/208 umfassen deskriptiv berichtete Ergebnisse getrennt für die jeweiligen Altersklassen 0 bis < 6 Monate, 6 Monate bis < 24 Monate, 24 bis < 60 Monate, ≥ 60 Monate. In die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zu den einzelnen Alterskohorten gehen sowohl die Kinder ein, die in der RCT 206 im Interventionsarm waren und in der Verlängerungsstudie weiterhin Vosoritid erhielten (vos/vos [inkl. Sentinels; zur Beschreibung siehe Abschnitt zur Studienbeschreibung der Studie 206]) als auch die Kinder, die in der RCT 206 im Placeboarm waren und in der Verlängerungsstudie Vosoritid erhielten (plc/vos). Für die unterstützende Betrachtung von Langzeiteffekten sind aufgrund der Zulassung von Vosoritid ab 2 Jahren jeweils die Auswertungen mit Kindern im Alter von 24 bis < 60 Monaten und ≥ 60 Monate relevant, und von diesen auch nur die vos/vos-Arme ohne Sentinels, da diese einen längeren Zeitraum mit einer Gabe von Vosoritid abbilden. Auswertungen unter Ausschluss der unverblindeten Sentinel-Patientinnen und -Patienten liegen nicht vor.

Für die Auswertungen zu 202/205 stellt der pU deskriptiv Ergebnisse der einzelnen Dosiskohorten sowie aller eingeschlossenen Kinder für verschiedene Endpunkte dar. Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) legt der pU neben einer Auswertung unter Verwendung einer US-amerikanischen Referenzpopulation entsprechend der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) auch eine Auswertung gegenüber einer Achondroplasie-Referenz vor (zur näheren Beschreibung des Endpunkts Körpergröße [z-Score] siehe Abschnitt I 4.1). Für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet der pU die Auswertung, die die Kinder aller Kohorten umfasst. Für die unterstützende Betrachtung von Langzeiteffekten ist nur die Kohorte 3 von Interesse, da nur in dieser Kohorte der Studie 202 Vosoritid in der zugelassenen Dosierung verabreicht wurde. Zudem werden für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) ausschließlich die Ergebnisse unter Verwendung der CDC-Referenzpopulation unterstützend betrachtet.

Vergleichende Auswertungen

Die Auswertung 901/301/302 ist ein Vergleich einer 2-jährigen Vosoritid-Therapie gegenüber Placebo. Die Generierung des Vergleichsarms erfolgte unter Einbezug der Kinder in der Studie 901, für die Wachstumsmessungen für mindestens 1 Jahr vorlagen und die später in den Placeboarm der RCT 301 übergingen. Der Interventionsarm umfasst Kinder mit 1-Jahres-Daten in der Verlängerungsstudie 302, die zuvor in der RCT 301 mit Vosoritid behandelt wurden. Die

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm sind damit bei gleicher Beobachtungsdauer jeweils 1 Jahr älter als die im Vergleichsarm. Für die unterstützende Betrachtung von Langzeitdaten des Endpunkts Körpergröße (z-Score) ist dieser systematische Altersunterschied aufgrund der mit dem z-Score verbundenen Altersadjustierung nicht relevant. Einen entsprechenden Vergleich unter Einbeziehung der Studien 206 und 208 legt der pU nicht vor.

Zusätzlich legt der pU ausschließlich für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) Querschnittsanalysen der mit Vosoritid behandelten Patientinnen und Patienten aus den Studien 301/302 (zu Jahr 3), 202/205 (zu Jahr 7) und 206/208 (zu Jahr 1, 2, 3, 4) im Vergleich zu externen Kontrollgruppen unbehandelter Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie vor. Dazu legt der pU für die Studie 206/208 auch entsprechende Längsschnittanalysen nach den Jahren 1, 2, 3 und 4 vor. Die externe Kontrollgruppe wurde jeweils unter Verwendung von Daten aus der retrospektiven Beobachtungsstudie CLARITY (vom pU auch als ACH-NH bezeichnet) zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Achondroplasie-Patientinnen und -Patienten gebildet [19]. Zusätzlich legt der pU für die Auswertung 206/208 einen Vergleich gegenüber kombinierten prospektiven Beobachtungsdaten der Studie 901, Vorbehandlungsdaten aus der Studie 206 und Daten aus den Placebo-Armen der Studien 301 und 206 (901/206/301) vor. Für die Längsschnittanalysen gegenüber Daten aus der Studie CLARITY wurde jeweils ein Matching nach Geschlecht, Alter zu Baseline (tatsächliches Alter in Monaten mit 1 Dezimalstelle ± 1 Monat), Körpergröße zu Baseline (± 5 cm) und Körpergröße (z-Score) zu Baseline (± 1 SDS) durchgeführt. Für die Längsschnittanalysen gegenüber den prospektiven Beobachtungs-/Placebodaten (901/206/301) gibt der pU an, dass aufgrund zu weniger Teilnehmer mit ausreichendem Follow-up kein Matching durchgeführt wurde. Für die Querschnittsanalysen mit den externen Kontrollen aus der Studie CLARITY und den Beobachtungs-/Placebodaten (901/206/301) wurde das Matching getrennt für Baseline und die Jahre 1, 2, 3 und 4 je nach Alter (tatsächliches Alter in Monaten mit 1 Dezimalstelle ± 1 Monat) und Geschlecht durchgeführt.

Die vorgelegten Querschnittsanalysen gegenüber externen Kontrollarmen sind für die unterstützende Betrachtung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet, da in den gebildeten Kontrollgruppen nicht dieselben Patientinnen und Patienten über die Zeit beobachtet wurden. Durch den Querschnitt zu Baseline und dem jeweiligen Analysezeitpunkt können grundlegend verschiedene Vergleichspopulationen entstehen. Zudem gehen beim Vergleich 206/208 vs. CLARITY bzw. 901/206/301 und 301/302 vs. CLARITY alle Kinder aus der Studie 206 bzw. 301 in den Interventionsarm 206/208 bzw. 301/302 ein, also auch die, die in der Studie 206 bzw. 301 mit Placebo behandelt wurden, sowie in der Auswertung zur 206/208 die Sentinel-Patientinnen und -Patienten, die unverblindet Vosoritid erhielten (siehe hierzu auch Abschnitt zur Studienbeschreibung der Studie 206). Ungeachtet der zuvor genannten Kritikpunkte hat der pU keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der Studienpool ist somit hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig. Aufgrund dessen sind auch die Längsschnittanalysen nicht für eine unterstützende Betrachtung geeignet.

Betrachtete Auswertungen

Zusammenfassend werden zur Bewertung des Zusatznutzens folgende Auswertungen unterstützend betrachtet, um die Nachhaltigkeit der Behandlungseffekte aus den RCTs einschätzen zu können (siehe Abschnitt I 5.2):

- 1) Deskriptive Auswertungen der Veränderungen gegenüber Baseline:
 - 206/208 (nur die Kinder, die in der Studie 206 im Interventionsarm waren und in der Studie 208 mit Vosoritid weiterbehandelt wurden [siehe Abbildung 24, Abbildung 28 und Abbildung 31])
 - 301/302 (nur die Kinder, die in der Studie 301 im Interventionsarm waren und in der Studie 302 mit Vosoritid weiterbehandelt wurden [siehe Abbildung 22, Abbildung 25, Abbildung 29 sowie Abbildung 32 bis Abbildung 35])
 - 202/205 (nur Kohorte 3 [siehe Abbildung 23, Abbildung 27 und Abbildung 30])
- 2) 2-Jahres-Vergleich der Vosoritid-Therapie gegenüber Placebo aus den Studien 901/301/302 (siehe Abbildung 26)

Es werden dafür ausschließlich die Analysen für die Endpunkte unterstützend betrachtet, in denen sich Effekte auf Basis der Metaanalyse der RCTs 206 und 301 zeigen. Zudem werden ergänzend verschiedene Endpunkte zum Verhältnis von Körperproportionen und der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit dargestellt. Abbildungen zu zeitlichen Verläufen in den Langzeitstudien werden, sofern verfügbar, in I Anhang F ergänzend dargestellt.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
206 ^b	RCT, doppelblind, parallel	Kinder mit genetisch bestätigter Achondro- plasie im Alter von 0 bis < 60 Monaten	<u>Kohorte 1</u> (Kinder im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vosoritid (n = 15^c) ▪ Placebo (n = 16) <u>Kohorte 2</u> (Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 24 Monaten): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vosoritid (n = 8^c) ▪ Placebo (n = 8) <u>Kohorte 3</u> (Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vosoritid (n = 9^c) ▪ Placebo (n = 8) davon relevante Teilpopulation: <u>Kohorte 1</u>	Screening: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 4 Wochen ^d	16 Zentren in Australien, Japan, USA, Vereinigtes Königreich 06/2018–01/2022	primär: Körperlänge/-größe ^e auf Basis von z-Scores sowie Sicherheit und Verträglichkeit sekundär: Mortalität, Morbidität, Gesundheitszustand
301 ^f	RCT, doppelblind, parallel	Kinder mit genetisch bestätigter Achondro- plasie im Alter von 5 bis < 18 Jahren ^g	Vosoritid (N = 60) Placebo (N = 61)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 4 Wochen ^h	24 Zentren in Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 11/2016–10/2019	primär: Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Woche 52 gegenüber Baseline sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Für eine Teilnahme an der Studie 206 mussten Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 zur Erhebung von Wachstumsdaten zuvor ≥ 6 Monate an der Beobachtungsstudie BMN 111-901 teilnehmen. Im Anschluss an die Studie 206 konnten alle geeigneten Patientinnen und Patienten in der offenen Erweiterungsstudie BMN 111-208 mit Vosoritid weiterbehandelt werden. Insgesamt gingen 73 Kinder in die offene Erweiterungsstudie über.</p> <p>c. Sentinel-Patientinnen und -Patienten erhielten Vosoritid unverblindet und wurden zur Einschätzung der kurzfristigen Sicherheit und Pharmakokinetik 12 Wochen (Kohorte 1) bzw. 8 Tage (Kohorte 2 und 3) überwacht. Erst nach Genehmigung durch das Datenüberwachungskomitee wurden die restlichen Patientinnen und Patienten in die jeweilige Kohorte aufgenommen. In Kohorte 1 und 2 wurden jeweils 4 Sentinels und in Kohorte 3 3 Sentinels eingeschlossen.</p> <p>d. Die Visite zur Sicherheitsnachbeobachtung wurde nicht durchgeführt, wenn die Patientin oder der Patienten innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis in eine weitere Vosoritid-Studie bzw. ein Register übergangen.</p> <p>e. Die Erfassung der Körperlänge erfolgte im Liegen, die Körpergröße wurde im Stehen erfasst.</p> <p>f. Für eine Teilnahme an der Studie 301 mussten die Patientinnen und Patienten zur Erhebung von Wachstumsdaten zuvor ≥ 6 Monate an der Beobachtungsstudie BMN 111-901 teilnehmen. Im Anschluss an die Studie BMN 111-301 konnten alle geeigneten Patientinnen und Patienten in der offenen Erweiterungsstudie BMN 111-302 mit Vosoritid weiterbehandelt werden. Insgesamt gingen 119 Patientinnen und Patienten in die offene Erweiterungsstudie über.</p> <p>g. Ursprünglich war eine obere Altersgrenze für die Rekrutierung von < 15 Jahren geplant. Mit der Protokolländerung 2 vom 27. April 2017 wurde die obere Altersgrenze für die Rekrutierung auf < 18 Jahre erweitert.</p> <p>h. Mit Änderung 4 des Studienprotokolls vom 01.02.2019 wurde der Beobachtungszeitraum von 2 Wochen auf 4 Wochen verlängert. Die Visite zur Sicherheitsnachbeobachtung wurde nicht durchgeführt, wenn die Patientin oder der Patient innerhalb von 2 bzw. 4 Wochen nach der letzten Dosis in die Studie BMN 111-302 übergangen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
206	Vosoritid s. c. 15 µg/kg Körpergewicht, 1-mal täglich	Placebo s. c., 1-mal täglich
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Sentinel-Patientinnen und -Patienten, falls die AUC der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve relevant von der der 15 µg/kg Kohorte aus der Studie BMN 111-202 abweicht 		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wachstumshormone, insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 oder anabole Steroide in den letzten 6 Monaten oder für länger als 3 Monate ▪ Hüftoperationen ▪ gliedmaßenverlängernde Operationen, Wirbelsäulen- oder Langknochenoperation^a oder eine knochenbezogene Operation mit chronischen Komplikationen ▪ Neueinleitung einer Schlafapnoe-Behandlung < 2 Monaten vor dem Screening ▪ Kortikosteroide für ≥ 1 Monat in den vorangegangenen 12 Monaten ▪ chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten^b, GnRH Agonisten oder anderen Medikamenten, die nach Einschätzung der Prüfenden die Sicherheit oder Fähigkeit zur Teilnahme an dieser klinischen Studie beeinträchtigen könnten ▪ andere Prüfpräparate oder Prüfgeräte (< 30 Tage vor Screening) für Achondroplasie oder Kleinwüchsigkeit (zu irgendeinem Zeitpunkt) <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante gliedmaßenverlängernde Operationen <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche Medikamente nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes 		
301	Vosoritid s. c. 15 µg/kg Körpergewicht, 1-mal täglich	Placebo s. c., 1-mal täglich
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wachstumshormone, insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 oder anabole Steroide in den letzten 6 Monaten oder für länger als 6 Monate ▪ Hüftoperationen, die für Achondroplasie Patientinnen und Patienten untypisch sind ▪ gliedmaßenverlängernde Operationen ≤ 18 Monate oder Eingriffe mit Disruption der Knochenrinde (ausgenommen Zahnextraktion) ≤ 6 Monate vor dem Screening und ohne abgeschlossene Heilung ohne Folgeerscheinungen ▪ aktuelle chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten^b, GnRH-Agonisten, Medikamente, die die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Medikamente, welche die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können ▪ Neueinleitung einer Schlafapnoe-Behandlung < 2 Monaten vor dem Screening ▪ Kortikosteroide für ≥ 1 Monat in den vorangegangenen 12 Monaten ▪ andere Prüfpräparate oder Prüfgeräte (≤ 6 Monate vor Screening) für Achondroplasie oder Kleinwüchsigkeit (zu irgendeinem Zeitpunkt) <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante gliedmaßenverlängernde Operationen oder geplante Eingriffe mit Disruption der Knochenrinde (ausgenommen Zahnextraktion) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche Medikamente nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes 		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a.	Patientinnen und Patienten mit vorheriger zervikomedullärer Dekompression konnten ab Protokolländerung 1 (16.08.2018) nach Absprache mit dem klinischen Monitor teilnehmen.	
b.	Umfasst sind ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Diuretika, Betablocker, Kalzium-Kanal-Blocker, Herzglykoside sowie systemische Anticholinergika.	
ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: area under the curve; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan		

Studiendesign und Patientenpopulation

Studie 206

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

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten der Kohorten 1 und 2 (≥ 2 bis < 5 Jahre bzw. ≥ 6 Monate bis < 2 Jahre) mussten zuvor eine mindestens 6-monatige Beobachtungsphase in der Studie BMN 111-901 aufweisen. Zudem musste im Rahmen dieser Beobachtungsphase eine Erhebung der Körpergröße bzw. Körperlänge vorliegen, die ≥ 6 Monate vor dem Screening der Studie 206 erfolgte. Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate) mussten eine mindestens 3-monatige Beobachtungsphase vorweisen, welche durch eine Teilnahme an der Studie BMN 111-901 oder im Rahmen der Studie 206 erfolgen konnte. Weiterhin durfte kein Hinweis auf eine zervikomedulläre Kompression vorliegen, die einen operativen Eingriff innerhalb von 60 Tagen nach Screening notwendig macht. Ebenfalls führte eine geplante Operation an der Wirbelsäule oder zur Gliedmaßenverlängerung, eine Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb von 6 Monaten, eine vorangegangene Hüftoperation oder eine schwere Hüftdysplasie sowie eine schwere unbehandelte Schlafapnoe zum Studienausschluss. Insgesamt wurden 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Zu Beginn der Studie wurden zunächst 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten der ältesten Kohorte (Kohorte 1) zur Bewertung der kurzfristigen Sicherheit und Pharmakokinetik offen mit Vosoritid behandelt. Nachdem alle Sentinels den Tag 8 der Behandlung absolvierten, wurde die Kohorte für die restlichen Patientinnen und Patienten geöffnet. Sobald die Sentinels der entsprechenden Kohorte die Woche 12 der Behandlung abgeschlossen hatten, wurden die Daten zur kurzfristigen Sicherheit und Pharmakokinetik durch das Datenüberwachungskomitee bewertet. Im Anschluss wurden die Sentinel-Patientinnen und -Patienten der nächstjüngeren Alterskohorte mit Vosoritid behandelt und analog verfahren. In Kohorte 2 und Kohorte 3 wurden 4 bzw. 3 Sentinel-Patientinnen und -Patienten offen mit Vosoritid behandelt. Insgesamt erhielten damit in der Studie 206 11 Kinder unverblindet Vosoritid.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde innerhalb der Kohorten 1 und 2 nach dem Merkmal Alter (≥ 24 bis < 36 Monate vs. ≥ 36 bis < 60 Monate für Kohorte 1 bzw. ≥ 6 bis < 15 Monate vs. ≥ 15 bis < 24 Monate für Kohorte 2) stratifiziert. Insgesamt wurden in der Studie 206 jeweils 32 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und den Vergleichsarm randomisiert.

Entsprechend der Randomisierung wurden die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ Vosoritid [20] oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. Für Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 erfolgte nach Auswertung der pharmakokinetischen Erhebungen eine Dosiserhöhung von $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ Vosoritid auf $30 \mu\text{g}/\text{kg}$. Die initiale Dosis der Kohorte 3 lag bei $30 \mu\text{g}/\text{kg}$. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes erlaubt. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC siehe nachfolgenden Abschnitt.

Der primäre Endpunkt der Studie 206 war die Veränderung des z-Scores der Körperlänge/-größe sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Morbidität erhoben. Im Anschluss an die Studie 206 hatten alle geeigneten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in der offenen Verlängerungsstudie BMN 111-208 mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden.

Relevante Teilpopulation der Studie 206

In der Studie 206 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 5 Jahren eingeschlossen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Achondroplasie ab einem Alter von 2 Jahren. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation (Kohorte 1: Alter ≥ 2 bis < 5 Jahre, ohne Sentinel-Patientinnen und -Patienten) herangezogen, welche 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 16 im Vergleichsarm umfasst.

Im Folgenden wird die relevante Teilpopulation der Studie 206 – d. h. Kohorte 1 der Studie 206 – aus Gründen der vereinfachten Darstellung nur noch mit „Studie 206“ bezeichnet.

Studie 301

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine doppelblinde RCT der Phase III mit einer Dauer von 52 Wochen zur Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu Placebo bei Kindern im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie. Tatsächlich wurden nur Patientinnen und Patienten bis 14,9 Jahre eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, welche zum Studieneintritt aktive Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Beobachtungsstudie BMN 111-901 waren und für die nach vorheriger Teilnahme an der Studie BMN 111-901 eine Wachstumserhebung (inkl.

Körpergröße) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorlag. Zudem durften die Epiphysen noch nicht geschlossen sein und die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit musste einen Wert von $\geq 1,5$ cm/Jahr aufweisen. Eine geplante oder erwartete Operation zur Gliedmaßenverlängerung oder knochenassoziierte Operation im Studienverlauf sowie eine Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb von 6 Monaten, eine für Achondroplasie-Patientinnen und -Patienten untypische Hüftoperation oder Hüftdysplasie sowie eine schwere unbehandelte Schlafapnoe führte zum Studienausschluss.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde nach den Merkmalen Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Tanner-Stadium (Stadium I vs. Stadium > I) stratifiziert. In der Studie 301 wurden insgesamt 60 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 61 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert.

Die Behandlung mit Vosoritid erfolgte zulassungskonform [20]. Im Vergleichsarm erfolgte eine 1-mal tägliche subkutane Injektion mit Placebo. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes erlaubt. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC siehe nachfolgenden Abschnitt.

Der primäre Endpunkt der Studie 301 war die Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im Anschluss an die Studie 301 hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in der offenen Verlängerungsstudie BMN 111-302 mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es existieren keine hochwertigen Leitlinien zur Behandlung der Achondroplasie. So liegt für Deutschland aktuell lediglich eine allgemeine S1-Leitlinie zu Kleinwuchs vor [21]. Weiterhin gibt es europäische und internationale Konsensus-Statements zu Achondroplasie [22,23].

Im Allgemeinen können bei Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie verschiedene Komplikationen auftreten, darunter insbesondere restriktive Lungenerkrankung, Infektionen, Schlafapnoe, Mittelohrentzündung, zervikomedulläre Kompression, zu chronischen Schmerzen führende muskuloskeletale Manifestationen wie z. B. O-Beine sowie kardiovaskuläre Erkrankungen [23]. Entsprechend umfasst eine BSC entsprechende Therapien zur Behandlung möglicher Komplikationen (Arzneimittel, ggf. notwendige Operationen, Physiotherapie). Zudem ergibt sich durch die geringere Körpergröße und die im Vergleich mit normalem Körperwachstum abweichenden Verhältnisse bei den Körperproportionen ein

Bedarf an Hilfsmitteln, um den Alltag zu erleichtern [22]. In der aktuellen allgemeinen deutschen S1-Leitlinie zu Kleinwuchs wird zudem darauf hingewiesen, dass eine kinderpsychologische Mitbetreuung sinnvoll sein kann [21].

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien 206 und 301 waren Kinder mit im Studienverlauf geplanten Operationen an der Wirbelsäule, zur Gliedmaßenverlängerung oder wegen zervikomedullärer Kompression (nur Studie 206) von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Zudem durfte zum Zeitpunkt des Screenings keine schwere unbehandelte Schlafapnoe vorliegen. Hierdurch ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass im Studienverlauf im Bedarfsfall eine entsprechende Behandlung initiiert bzw. durchgeführt wurde.

In den Studien 206 und 301 war der Einsatz von Arzneimitteln während des Studienverlaufs grundsätzlich erlaubt. Zum Beispiel erhielten im Vergleichsarm der Studie 206 im Studienverlauf 63 % der Kinder in Kohorte 1 Analgetika, in der Studie 301 waren es 39 %. Auch die Gabe systemischer Antibiotika wurde bei 56 % (Studie 206) bzw. 33 % (Studie 301) der Patientinnen und Patienten initiiert. Einschränkungen ergaben sich nur hinsichtlich weniger Medikamente und Therapien, darunter etwa blutdrucksenkende Medikationen oder die nicht erlaubte Gabe von GnRH-Agonisten (siehe auch Tabelle 8). Bezogen auf blutdrucksenkende Therapien durften per Ein- und Ausschlusskriterien die eingeschlossenen Kinder allerdings zu Studienbeginn keine kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen. Bei Initiierung einer blutdrucksenkenden Therapie musste die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen werden. Dies traf in beiden Studien allerdings auf keine Patientin bzw. keinen Patienten zu. GnRH-Agonisten sind in Deutschland nicht zur Therapie der Achondroplasie zugelassen und werden auch in der deutschen S1-Leitlinie nicht erwähnt [21]. Da Wachstumshormone bei der genetisch bedingten Achondroplasie keinen sinnvollen Therapieansatz darstellen, ist ein Verbot dieser Arzneimittel keine relevante Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ebenso stellen gliedmaßenverlängernde Operationen im deutschen Versorgungskontext keine regelhaft durchgeführte Therapieoption dar. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Informationen wird die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC insgesamt als hinreichend umgesetzt angesehen.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie 206		Studie 301	
	Vosoritid + BSC	Placebo + BSC	Vosoritid + BSC	Placebo + BSC
	N ^a = 15	N ^a = 16	N ^a = 60	N ^a = 61
Alter [Jahre], MW (SD)	3,2 (0,8)	3,6 (1,0)	8,4 (2,4)	9,1 (2,5)
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	56 / 44	48 / 52	46 / 54
Tanner-Stadium, n (%)				
I	nicht erhoben ^b		48 (80)	48 (79)
> I	nicht erhoben ^b		12 (20)	13 (21)
Abstammung, n (%)				
weiß	8 (53)	13 (81)	45 (75)	41 (67)
asiatisch	6 (40)	3 (19)	10 (17)	13 (21)
mehrfach	1 (7)	0 (0)	2 (3)	5 (8)
schwarz oder afro-amerikanisch	0 (0)	0 (0)	3 (5)	2 (3)
Körpergröße (z-Score) ^c , MW (SD)	-4,3 (0,8)	-5,1 (1,2)	-5,1 (1,1)	-5,1 (1,1)
Körpergröße [cm], MW (SD)	79,8 (4,9)	79,4 (6,8)	100,2 (11,9)	102,9 (11,0)
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr], MW (SD)	4,7 (1,7)	4,2 (1,8)	4,3 (1,5)	4,1 (1,2)
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, MW (SD)	2,4 (0,2)	2,3 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)
Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen, MW (SD)	0,9 (0,1)	0,9 (0,0)	0,9 (0,1)	0,9 (0,0)
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge, MW (SD)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)
Verhältnis von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse, MW (SD)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge, MW (SD)	1,0 (0,2)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten (für die Studie 206 entspricht dies der relevanten Teilpopulation). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Das Tanner-Stadium wurde in der Studie 206 nicht erhoben, allerdings befanden sich aufgrund des Alters alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Tanner-Stadium I</p> <p>c. Alters- und geschlechtsadjustierte Anzahlen der Standardabweichungen (z-Scores) wurden gegenüber einer US-amerikanischen Referenzpopulation mit durchschnittlicher Statur bestimmt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Die Patientencharakteristika sind innerhalb der der Studie 206 bzw. Studie 301 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm hinreichend ausgeglichen. In den

Behandlungsarmen beider Studien waren die Patientinnen und Patienten mehrheitlich weißer (53 bis 81 %) oder asiatischer Abstammung (17 bis 40 %), wobei sich innerhalb der Studie 206 das Verhältnis an Kindern mit weißer und asiatischer Abstammung zwischen den Armen deutlich unterschied. In der Studie 206 waren mit 53 bis 56 % mehr Mädchen eingeschlossen, während hingegen in der Studie 301 mit 53 % mehr Jungen eingeschlossen wurden. Das mittlere Alter lag in der Studie 206 im Interventionsarm bei 3,2 Jahren und im Vergleichsarm bei 3,6 Jahren. In der Studie 301, welche ältere Patientinnen und Patienten einschloss, lag das mittlere Alter bei 8,4 Jahren im Behandlungsarm und 9,1 Jahren im Vergleichsarm. Obwohl an der Studie 301 Patientinnen und Patienten per Einschlusskriterium bis zum Alter von < 18 Jahren teilnehmen konnten, lag das Altersmaximum im Interventionsarm bei 13,1 Jahren und im Vergleichsarm bei 14,9 Jahren.

In der Studie 206 wiesen die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine geringere Abweichung der Körpergröße gegenüber der US-amerikanischen Referenzpopulation auf (z-Score: -4,3) als im Vergleichsarm (z-Score: -5,1). Der z-Score der Körpergröße betrug in der Studie 301 für beide Behandlungsarme zu Behandlungsbeginn -5,1. Die Körperproportionsverhältnisse waren in beiden Studien weitestgehend ausgeglichen. Hinsichtlich des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment wiesen die jüngeren Patientinnen und Patienten der Studie 206 mit Werten von 2,3 bis 2,4 im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten der Studie 301 (Mittelwert 2,0) eine höhere Disproportionalität auf.

Es traten in der Studie 206 keine Therapie- oder Studienabbrüche auf. In der Studie 301 brachen jeweils 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Therapie und die Studie ab.

Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Anwendungsgebiet von Vosoritid umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind [20]. Die relevante Teilpopulation der Studie 206 umfasst Kinder im Alter zwischen 2 bis < 5 Jahren, in die Studie 301 wurden Patientinnen und Patienten von 5 bis < 18 Jahren eingeschlossen. Bis auf das Alter unterscheiden sich die Populationen der Studie 206 und der Studie 301 nicht maßgeblich. Grundsätzlich ist damit eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Studien denkbar.

Zwar liegen keine Überschneidungen zwischen den Altersgruppen der Studien 206 und 301 vor, jedoch stützt die Betrachtung der Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter bei Studienbeginn für den in der vorliegenden Bewertung maßgeblichen (und altersadjustierten) Endpunkt Körpergröße (z-Score) eine metaanalytische Zusammenfassung (siehe auch Abbildung 6). Es gibt zudem innerhalb der jeweiligen Studie keinen Hinweis darauf, dass eine bedeutsame Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei Studienbeginn für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte vorliegt. Nur für den ergänzend dargestellten

Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit gibt es eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0310$) zwischen der Behandlung und dem Merkmal Alter zu Studienbeginn in der Studie 301. So ist der beobachtete Vorteil von Vosoritid in der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in der ältesten Subgruppe (11 bis < 15 Jahre) nicht mehr statistisch signifikant. Dennoch ist der Effekt auch in dieser Altersgruppe gleichgerichtet. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass auch über den Trennwert von 5 Jahren hinaus keine relevante Effektmodifikation durch das Alter bei Studienbeginn vorliegt. In der vorliegenden Datensituation wird somit davon ausgegangen, dass eine Metaanalyse der Studien 206 und 301 sinnvoll und durchführbar ist. Wo möglich und sinnvoll, werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der relevanten Studien 206 und 301 metaanalytisch zusammengefasst. Ebenso werden ergänzend dargestellte Endpunkte metaanalytisch zusammengefasst. Forest Plots der Metaanalysen sind in I Anhang D dargestellt.

Der pU interpretiert die Ergebnisse der Studien, die unterschiedliche Altersklassen von Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie umfassen (Studie 206: 2 bis < 5 Jahre, Studie 301: 5 bis < 18 Jahre), in einer qualitativen Zusammenfassung. Dies begründet er damit, dass jeweils nur eine RCT für die entsprechende Altersgruppe vorliegt und eine Metaanalyse somit nicht durchführbar sei.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
206	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt an, dass die Achondroplasie weltweit weitestgehend durch dieselbe Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor 3 (FGFR3) verursacht wird und geringe inter-

individuelle Unterschiede zeigt. Somit sei davon auszugehen, dass die Ergebnisse der internationalen Studien auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind. Weiter gibt der pU an, dass die Ergebnisse der Studie 301 für den z-Score der Körpergröße bei einem Bezug auf eine deutsche bzw. europäische Referenzpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Körpergrößen z-Scores, bei denen eine US-amerikanische Referenzpopulation zugrunde liegt, eine exzellente Übertragbarkeit der Studien bestätigen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Körpergröße (z-Score)
 - Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment
 - Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen)
 - funktionelle Selbstständigkeit (Pediatric Functional Independence Measure II [WeeFIM])
 - Bewältigung und Einstellungen (The Quality of Life of Short Stature Youth [QoLISSY])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)
 - QoLISSY
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Reaktionen an der Injektionsstelle (Begriff hoher Ebene [HLT], UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität ^a	Körpergröße (z-Score)	Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten ^b	Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)	Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY ^c)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoLISSY ^d)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Schwere UEs ^e	Abbruch wegen UEs	Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UEs)	Weitere spezifische UEs
206	ja	ja	nein ^f	nein ^f	ja	nein ^g	nein ^g	nein ^g	ja ^h	ja ^h	ja	ja	nein ⁱ
301	ja	ja	nein ^f	nein ^f	nein ^f	ja ^j	ja ^j	ja ^j	ja ^h	ja ^h	ja	ja	nein ⁱ

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
 b. Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen
 c. umfasst die Domänen Bewältigung und Einstellungen
 d. umfasst die Domänen körperlich, sozial und emotional sowie den daraus gebildeten Gesamtscore.
 e. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 f. keine geeigneten Daten vorhanden, siehe nachfolgenden Fließtext
 g. Endpunkt nicht erhoben
 h. enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse; in der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten nicht relevant beeinflusst werden
 i. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen UEs identifiziert.
 j. Geeignete Daten liegen nur für Patientinnen und Patienten ≥ 8 Jahre aus der patientenberichteten Version vor, siehe nachfolgenden Fließtext.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II

Anmerkungen zu Endpunkten

Körpergröße (z-Score)

Z-Scores für die Körpergröße werden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur abgeleitet. Die Daten wurden als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt. Die Referenz entspricht einem z-Score von 0. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von mindestens 2,0 Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht, dies entspricht einem z-Score von -2 .

In der Studie 206 und der Studie 301 wurde eine US-amerikanische Referenzpopulation entsprechend der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verwendet [18]. Zusätzlich zu den Ergebnissen, die auf der CDC-Population als Referenz abgeleitet wurden, legt der pU ausschließlich für die Studie 301 zusätzlich eine Post-hoc-Auswertung auf Basis einer deutschen Referenzpopulation vor [24]. Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter, bei denen die Stehhöhe nicht gemessen werden konnte, wurde eine abgeleitete Stehhöhe verwendet, indem 0,8 cm von der Körperlänge subtrahiert werden.

Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft. Es ist jedoch schwer abschätzbar, wie sich eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) letztendlich auf die Patientin bzw. den Patienten auswirkt. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein (potenzieller) Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht abschließend quantifizieren (siehe Abschnitt I 5.2).

Grundsätzlich ist die deutsche Referenzpopulation im Vergleich mit der US-amerikanischen Referenzpopulation für den deutschen Versorgungskontext die relevantere und somit vorzuziehen. Da allerdings die Studien 206 und 301 metaanalytisch zusammengefasst werden (siehe Abschnitt I 3.2), und Ergebnisse auf Basis der deutschen Referenzpopulation nur für die Studie 301 vorliegen, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse herangezogen, die auf der US-amerikanischen Referenzpopulation basieren. Aufgrund von nur geringfügigen Unterschieden in den Ergebnissen der deutschen und der US-amerikanischen Referenzpopulation in der Studie 301 wird davon ausgegangen, dass diese Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (siehe Tabelle 14).

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wird nicht per se als patientenrelevant bewertet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Körpergröße (z-Score) herangezogen. Da eine erhöhte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unmittelbar in einer Steigerung der Körpergröße resultiert, wird diese durch den Endpunkt Körpergröße (z-Score) hinreichend umfasst. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wird daher ergänzend dargestellt.

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment und die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft. Aus den Daten der Beobachtungsstudie 901 geht hervor, dass bei Patientinnen und Patienten in den RCTs 206 und 301 bereits zu Studienbeginn eine Disproportionalität hinsichtlich der

Ober- zu Unterkörpersegmente bzw. der Extremitäten vorlag. Der pU betrachtet die Veränderung der entsprechenden Körperproportionen im Vergleich zu Baseline und leitet einen Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf keiner weiteren Veränderung der Körperproportionen (proportioniertes Wachstum) ab (es zeigen sich zwischen beiden Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede). Jedoch ist die vorgelegte Operationalisierung nicht aussagekräftig. Für eine sinnvolle Interpretierbarkeit des Behandlungseffekts auf die Disproportionalität der Patientinnen und Patienten bedarf es, ähnlich dem Endpunkt Körpergröße (z-Score), eines Vergleichs der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten werden deshalb nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse des pU werden allerdings in I Anhang E.1 ergänzend dargestellt. Die Auswertungen des pU deuten nicht auf eine relevante Veränderung der Disproportionalität durch eine Vosoritid-Therapie hin.

Anmerkung zu vorgelegten Auswertungen der vom pU herangezogenen Instrumente zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt für alle von ihm herangezogenen Instrumente (WeeFIM, ITQOL, QoLISSY und PedsQL) ausschließlich stetige Auswertungen vor. Grundsätzlich sind für diese Endpunkte allerdings auch Responderanalysen möglich, die post hoc durchgeführt jeweils dem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Instruments entsprechen sollen. Bei den für das Dossier zusätzlich durchgeführten stetigen Analysen zu den Instrumenten WeeFIM, QoLISSY und PedsQL fehlen Angaben zum Modell bzw. p-Wert. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung eigene Berechnungen durchgeführt.

Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)

Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern (6 Monate bis 7 Jahre) mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht. Der WeeFIM besteht aus 18 Items, welche den 3 Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Kognition zugeordnet werden. Zudem wird ein Gesamtscore gebildet. Die Items bilden den Grad der Abhängigkeit des Kindes auf einer 7-stufigen Skala ab. Ein Score von 7 steht dabei für die vollständige Unabhängigkeit des Kindes und sinkt entsprechend dem Bedarf der Unterstützung bis zum Wert von 1 ab, dieser repräsentiert die vollständige Abhängigkeit in der entsprechenden Situation. Daraus ergibt sich eine Skalenspannweite des Gesamtscores von 18 bis 126, wobei höhere Werte eine bessere funktionelle Selbstständigkeit bedeuten [25]. Das Instrument fragt den aktuellen Zeitpunkt ab. Der pU erhebt den WeeFIM in den beiden Studien 206 und 301 jeweils zum Screening, zu Woche 26 und 52. In der Studie 206 wurde der WeeFIM zusätzlich bei einem vorzeitigen Studienabbruch erhoben.

In die relevante Teilpopulation der Studie 206 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 5 Jahren eingeschlossen, welche durch die Validierung des WeeFIM umfasst sind. Für diese Studie wird der WeeFIM für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In der Studie 301 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahre mit einem mittleren Alter von 8,4 Jahren im Interventionsarm bzw. 9,1 Jahren im Vergleichsarm eingeschlossen. Da die Validität des Instruments nur für Kinder bis zu einem Alter von 7 Jahren bestätigt ist, ist für den Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie 301 unklar, ob das Instrument ab einem Alter von > 7 Jahren valide Ergebnisse liefert. Für die Altersklasse 5 bis 7 Jahre wäre grundsätzlich eine Auswertung des WeeFIM möglich. Separate Auswertungen für Patientinnen und Patienten ≤ 7 Jahre legt der pU allerdings nicht vor. Für die Studie 301 liegen damit keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoLISSY und PedsQL)

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie 301 legt der pU neben dem generischen Instrument PedsQL mit dem QoLISSY ein erkrankungsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs vor. Der Endpunkt wurde jeweils zum Zeitpunkt des Screenings, zu Woche 26 und 52 erhoben.

Der QoLISSY kann mit den Versionen für Kinder im Alter von 8 bis 12 Jahren bzw. Jugendliche im Alter von 13 bis 18 Jahren durch die Kinder und Jugendlichen selbst berichtet werden. Zusätzlich existiert eine Version für eine elternberichtete Erhebung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren. Die patientenberichteten Versionen bestehen aus 6 Domänen mit 48 Items, welche über eine 5-stufige Likert-Skala erfasst werden. Die 3 Kerndomänen (körperlich [6 Items], sozial [8 Items] und emotional [8 Items]) sowie der daraus gebildete Gesamtscore werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die weiteren Domänen Bewältigung (10 Items), Einstellungen (4 Items) und Behandlung (14 Items) bilden Prädiktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und werden der Morbidität zugerechnet. Da die Domäne Behandlung nur bei Hormonbehandlung ausgefüllt wird, entfällt in Übereinstimmung mit dem pU eine Darstellung und Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. In der elternberichteten Version des QoLISSY werden zusätzlich 5 Items zur Zukunft und 11 Items zur Auswirkung auf die Eltern erhoben. Die Rohwerte der Domänen werden jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. eine geringere Morbidität stehen. Der QoLISSY fragt die Lebensqualität innerhalb der vergangenen 7 Tage ab [26].

Der pU legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis < 18 Jahren Auswertungen der patientenberichteten Version sowie Auswertungen der elternberichteten Version für Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren vor. Eine direkte, patientenberichtete Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten durch die patientenberichteten Versionen der Instrumente wird

gegenüber der elternberichteten Erhebung bevorzugt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis < 18 Jahren hinreichend durch die patientenberichtete Erhebung abgebildet wird, werden die Auswertungen der elternberichten Versionen des Instrumentes für diese Altersgruppe nicht herangezogen. Separate Auswertungen der elternberichteten Version für die Altersgruppe 5 bis < 8 Jahre, für die in der Studie 301 keine patientenberichtete Version verwendet wurde, legt der pU nicht vor. Somit liegen für die Altersklasse der 5 bis < 8-Jährigen keine geeigneten Daten vor. Dieselbe Situation liegt ebenfalls für den erhobenen PedsQL vor.

Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQoL)

Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die Erhebung erfolgte ausschließlich in der Studie 206 unter Verwendung der Vollversion mit 97 Items. Die Items sind zu insgesamt 13 Subskalen zusammengefasst, von denen 10 Subskalen die allgemeine Gesundheit des Kindes und 3 Subskalen die Auswirkung auf die Eltern und Familie der Kinder erfassen. Die Beantwortung der Items erfolgt auf einer 4- bis 5-stufigen Likert-Skala. Die Ergebnisse der Subskalen werden auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für einen besseren Gesundheitszustand stehen [27].

Der pU ordnet den ITQoL der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Allerdings legt er keine Ausführung der verwendeten Version des Instruments vor. Auch anhand der vom pU vorgelegten Referenzen sowie weiteren Quellen konnte die inhaltliche Validität des ITQoL nicht beurteilt werden. Der ITQoL wird daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzen von Vosoritid im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

SUEs und schwere UEs

Die Auswertungen der Gesamtraten der SUEs und schweren UEs umfassen potenziell Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen jedoch die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs auch ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten nicht relevant beeinflusst werden.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität ^a	Körpergröße (z-Score)	Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)	Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY ^b)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoLISSY ^c)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UEs)	Weitere spezifische UEs
206	N	N	N	H ^e	– ^f	– ^f	– ^f	N ^g	N ^g	N	N	–
301	N	N	N	– ^h	N ⁱ	N ⁱ	H ^{i,j}	N ^g	N ^g	N	N	–

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
 b. umfasst die Domänen Bewältigung und Einstellungen
 c. umfasst die Domänen körperlich, sozial und emotional sowie den daraus gebildeten Gesamtscore
 d. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 e. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 f. Endpunkt nicht erhoben
 g. enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten nicht relevant beeinflusst werden
 h. keine geeigneten Daten vorhanden (siehe Abschnitt I 4.1)
 i. Geeignete Daten liegen nur für Patientinnen und Patienten ≥ 8 Jahre aus der patientenberichteten Version vor, siehe Abschnitt I 4.1.
 j. hoher Anteil (> 10 %) an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; HLT: Begriff hoher Ebene; N: niedrig; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II

Die Ergebnisse für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels WeeFIM, haben aufgrund großer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, ein hohes Verzerrungspotenzial. Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, haben aufgrund eines hohen Anteils (> 10 %) an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, ein hohes Verzerrungspotenzial. Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) aufgrund des

hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für Endpunkte, die nicht metaanalytisch zusammengefasst werden können bzw. bei denen eine Zusammenfassung nicht sinnvoll ist, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle Endpunkte, bei denen eine metaanalytische Zusammenfassung möglich und sinnvoll ist, können maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Vosoritid mit Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, zusammen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, sofern möglich und sinnvoll, die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien 206 und 301 herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2). Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen finden sich in I Anhang D. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang C.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität ^c					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	–
301	60	0 (0)	61	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d					
206	15	15 (100,0)	16	16 (100,0)	–
301	60	59 (98,3)	61	60 (98,4)	–
SUEs ^d					
206	15	1 (6,7)	16	1 (6,3)	1,07 [0,07; 15,57]; > 0,999
301	60	3 (5,0)	61	4 (6,6)	0,76 [0,18; 3,26]; 0,802
gesamt					0,82 [0,23; 2,94]; 0,763 ^e
schwere UEs ^{d, f}					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	–
301	60	3 (5,0)	61	3 (4,9)	1,02 [0,21; 4,84]; > 0,999
Abbruch wegen UEs					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	–
301	60	1 (1,7)	61	0 (0)	3,05 [0,13; 73,40]; 0,367
Reaktionen an der Injektionsstelle (UEs)					
206	15	12 (80,0)	16	7 (43,8)	1,83 [0,99; 3,37]; 0,042
301	60	51 (85,0)	61	50 (82,0)	1,04 [0,88; 1,22]; 0,710
gesamt					1,13 [0,96; 1,33]; 0,135 ^e
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (für die Studie 206 entspricht dies der relevanten Teilpopulation), die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [28]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>c. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.</p> <p>d. enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs nicht relevant beeinflusst</p> <p>e. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p>					
<p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Körpergröße (z-Score)							
206 ^b	15	-4,27 (0,81)	0,27 [0,04; 0,50]	16	-5,13 (1,15)	-0,06 [-0,28; 0,16]	0,33 [0,00; 0,67]; 0,051 ^c
301							
US-amerikanische Referenzpopulation ^b	60	-5,13 (1,11)	0,27 [0,18; 0,36]	61	-5,14 (1,07)	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,28 [0,17; 0,39]; < 0,001 ^d
deutsche Referenzpopulation (ergänzend dargestellt) ^e	60	-5,69 (1,11)	0,28 [0,20; 0,35]	61	-5,68 (1,09)	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,28 [0,19; 0,37]; < 0,001 ^d SMD [95 %-KI] k. A.
gesamt							0,28 [0,18; 0,39]; < 0,001 ^f
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm / Jahr] (ergänzend dargestellt)							
206	15	4,74 (1,68)	1,99 [1,31; 2,67]	16	4,20 (1,78)	0,89 [0,23; 1,55]	1,10 [0,13; 2,07]; 0,028 ^g
301	60	4,26 (1,53)	1,71 [1,40; 2,01]	61	4,06 (1,20)	0,13 [-0,18; 0,45]	1,57 [1,22; 1,93]; < 0,001 ^d
gesamt							1,51 [1,18; 1,85]; < 0,001 ^f
Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) ^h							
Gesamtscore							
206	15	63,7 (29,5)	12,3 (18,1) ⁱ	14	74,8 (20,4)	11,2 (11,1) ⁱ	1,1 [-10,44; 12,64]; 0,846 ^j
301				keine geeigneten Daten ^k			
Selbstversorgung							
206	15	22,3 (13,2)	5,8 (7,6) ⁱ	14	27,1 (10,6)	6,4 (6,0) ⁱ	-0,6 [-5,84; 4,64]; 0,816 ^j
301				keine geeigneten Daten ^k			
Mobilität							
206	15	19,0 (8,9)	3,9 (5,8) ⁱ	14	22,8 (6,4)	2,2 (3,4) ⁱ	1,7 [-1,96; 5,36]; 0,349 ^j
301				keine geeigneten Daten ^k			
Kognition							
206	15	22,5 (10,4)	2,6 (5,8) ⁱ	14	24,9 (7,2)	2,6 (4,0) ⁱ	0,0 [-3,82; 3,82]; > 0,999 ^j
301				keine geeigneten Daten ^k			

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY [elternberichtet]) ^l							
206							Endpunkt nicht erhoben
301							keine geeigneten Daten ^m
Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY [patientenberichtet]) ^{l, n}							
Bewältigung							
206							Endpunkt nicht erhoben
301	27	50,75 (23,65)	-1,92 (21,54) ⁱ	36	47,91 (20,49)	-2,26 (23,54) ⁱ	0,34 [-11,22; 11,90]; 0,953 ^j
Einstellungen							
206							Endpunkt nicht erhoben
301	27	58,33 (28,06)	5,79 (26,74) ⁱ	33	62,31 (26,81)	-2,65 (25,63) ⁱ	8,44 [-5,13; 22,01]; 0,218 ^j
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
QoLISSY (elternberichtet) ^l							
206							Endpunkt nicht erhoben
301							keine geeigneten Daten ^m
QoLISSY (patientenberichtet) ^{l, n}							
Gesamtscore							
206							Endpunkt nicht erhoben
301	26	64,59 (17,57)	4,34 (14,42) ⁱ	35	66,40 (16,05)	-0,88 (19,02) ⁱ	5,22 [-3,70; 14,14]; 0,246 ^j
Körperlich							
206							Endpunkt nicht erhoben
301	27	56,36 (20,27)	6,73 (17,50) ⁱ	37	60,95 (17,51)	-0,13 (21,10) ⁱ	6,86 [-3,09; 16,81] ^o
Sozial							
206							Endpunkt nicht erhoben
301	26	66,06 (19,92)	2,44 (15,68) ⁱ	37	68,02 (20,51)	-2,14 (24,62) ⁱ	4,58 [-6,38; 15,54] ^o
Emotional							
206							Endpunkt nicht erhoben
301	27	71,36 (21,59)	2,65 (19,77) ⁱ	35	70,23 (18,15)	0,80 (21,31) ⁱ	1,85 [-8,73; 12,43] ^o

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
PedsQL (elternberichtet) ^l							
206				Endpunkt nicht erhoben			
301				keine geeigneten Daten ^m			
PedsQL (patientenberichtet) ^{l, n}							
Gesamtscore							
206				Endpunkt nicht erhoben			
301	25	74,07 (11,87)	0,85 (13,80) ⁱ	33	75,32 (14,98)	-2,62 (15,06) ⁱ	3,47 [-4,25; 11,19]; 0,372 ^j
körperliche Funktion							
206				Endpunkt nicht erhoben			
301	25	77,37 (14,11)	-0,24 (14,04) ⁱ	33	77,03 (17,72)	-2,02 (16,27) ⁱ	1,78 [-6,38; 9,94] ^o
emotionale Funktionalität							
206				Endpunkt nicht erhoben			
301	24	75,18 (16,47)	1,88 (17,68) ⁱ	33	76,29 (18,36)	0,11 (19,50) ⁱ	1,77 [-8,32; 11,86] ^o
soziale Funktionalität							
206				Endpunkt nicht erhoben			
301	25	73,39 (19,72)	-0,20 (25,68) ⁱ	33	71,14 (19,52)	-5,61 (23,48) ⁱ	5,41 [-7,58; 18,40] ^o
schulische Funktionalität							
206				Endpunkt nicht erhoben			
301	25	68,39 (18,56)	2,40 (17,80) ⁱ	33	75,93 (16,93)	-3,41 (18,97) ⁱ	5,81 [-4,00; 15,62] ^o

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt							
Studie	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (für die Studie 206 entspricht dies der relevanten Teilpopulation), die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Auswertung bezogen auf die US-amerikanische Referenzpopulation der CDC mit durchschnittlicher Statur [18]</p> <p>c. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Baseline-z-Score Körpergröße</p> <p>d. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Stratum definiert aus Geschlecht und Tanner-Stadium, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Baseline-z-Score Körpergröße. Für 2 Kinder im Interventionsarm wurden die Werte zu Woche 52 unter Berücksichtigung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline und der letzten verfügbaren Größenmessung imputiert.</p> <p>e. Post-hoc-Auswertung bezogen auf die vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Wachstumsdaten aus Deutschland zur durchschnittlichen Körpergröße [24]</p> <p>f. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>g. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter und Baseline-AGV</p> <p>h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere funktionelle Selbstständigkeit; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite Gesamtscore 18 bis 126)</p> <p>i. MW (SD)</p> <p>j. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>k. Das Instrument WeeFIM ist für Patientinnen und Patienten >7 Jahre nicht hinreichend validiert. Separate Auswertungen für Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis ≤ 7 Jahre legt der pU nicht vor (siehe Abschnitt I 4.1).</p> <p>l. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine geringere Morbidity / bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>m. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL, QoLISSY) bzw. die Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY) werden für Patientinnen und Patienten ≥ 8 Jahre direkt über die patientenberichtete Version des QoLISSY bzw. PedsQL abgebildet. Für die elternberichtete Version liegen jeweils keine separaten Auswertungen für Patientinnen und Patienten < 8 Jahre vor.</p> <p>n. umfasst Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 8 Jahre</p> <p>o. eigene Berechnung</p> <p>AGV: Average Growth Velocity; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best supportive Care; CDC: Centers for Disease Control and Prevention (USA); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QoLISSY: The Quality of Life of Short Stature Youth; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II</p>							

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten keine Ereignisse auf. In den Studien 206 und 301 zeigen sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Körpergröße (z-Score)

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC. Dieser Vorteil resultiert für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206) unter Vosoritid-Behandlung aus einem durchschnittlichen Wachstum um 6,38 cm, während die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm um 5,41 cm wuchsen (Differenz: 0,96 cm). Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre (Studie 301) wuchsen durchschnittlich um 5,86 cm unter Vosoritid-Behandlung und 4,29 cm unter Placebo (Differenz: 1,57 cm). Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigen, dass der Effekt nachhaltig ist, und stellen die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage. Eine Darstellung der unterstützend betrachteten Langzeitdaten findet sich in I Anhang F.

Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)

Für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels WeeFIM, zeigt sich in der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie 301 liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY)

Die Endpunkte Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY) wurden ausschließlich in der Studie 301 erhoben. Es liegen ausschließlich geeignete Daten für Kinder im Alter ≥ 8 Jahre aus der patientenberichteten Version vor. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

QoLISSY und PedsQL

Die Instrumente QoLISSY und PedsQL wurden ausschließlich in der Studie 301 erhoben. Es liegen ausschließlich geeignete Daten für Kinder im Alter ≥ 8 Jahre aus der

patientenberichteten Version vor. Es zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels QoLISSY bzw. PedsQL, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

In der Studie 206 traten in den Endpunkten schwere UEs und Abbruch wegen UEs keine Ereignisse auf. Für die schweren UEs und den Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Studie 301 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Reaktionen an der Injektionsstelle (UE)

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant.

- Studie 206
 - Alter bei Studienbeginn (24 bis < 36 Monate vs. 36 bis < 60 Monate)
 - Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Studie 301
 - Alter zu Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 Jahre vs. ≥ 8 bis < 11 Jahre vs. ≥ 11 bis < 15 Jahre vs. ≥ 15 bis < 18 Jahre)
 - Geschlecht (männlich vs. weiblich)

In der Studie 206 war als einziges Subgruppenmerkmal das Alter bei Screening, nach dem die 3 Kohorten gebildet wurden, präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die Kohorte 1 der Studie 206 relevant. Der pU führt daher post hoc Subgruppenanalysen für diese Teilpopulation der Studie für das Merkmal Alter bei Studienbeginn durch. Ob der Trennwert 36 Monate für das Merkmal Alter im vorliegenden Anwendungsgebiet sinnvoll ist, ist unklar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Subgruppenergebnisse zum Alter in der

relevanten Teilpopulation allerdings dennoch betrachtet, um zu prüfen, ob relevante Effektmodifikationen vorlagen, die einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie 206 und der Studie 301 widersprechen (siehe Abschnitt I 3.2).

In der Studie 301 war die Durchführung aller Subgruppenanalysen nur für die Endpunkte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Körpergröße (z-Score) und Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment präspezifiziert. Der pU führt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht für alle Endpunkte Subgruppenanalysen durch. Dies ist aufgrund teilweise nur weniger aufgetretener Ereignisse sachgerecht.

In seinem Dossier legt der pU das Subgruppenmerkmal Körpergröße (z-Score) bei Studienbeginn (≤ -4 vs. > -4 für die Studie 206 bzw. ≤ -6 vs. > -6 bis ≤ -5 vs. > -5 bis ≤ -4 vs. > -4 für die Studie 301) vor. Das Merkmal ist im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet die Krankheitsschwere abzubilden. Die Trennwerte waren für die Studie 301 präspezifiziert, jedoch ist unklar, ob die dargestellten Grenzen sinnvoll sind. Daher wird das Subgruppenmerkmal Körpergröße (z-Score) bei Studienbeginn mit den vorgelegten Grenzwerten in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Es wurden Subgruppenanalysen der metaanalytischen Zusammenfassung der relevanten Teilpopulation der Studie 206 und der Studie 301 berechnet. Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UEs) liegen für die Studie 206 keine geeigneten Daten vor, die eine Subgruppenanalyse der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse erlauben.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [29].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Körpergröße (z-Score)

Der Endpunkt Körpergröße (z-Score) ist grundsätzlich der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zuzuordnen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt jedoch aufgrund der Einschränkungen und Folgekomplikationen, die sich durch die geringe Körpergröße ergeben, der Endpunktkategorie schwerwiegend / schwer zugeordnet. Der pU ordnet den Endpunkt Körpergröße (z-Score) implizit der Endpunktkategorie schwerwiegend / schwer zu, in dem er einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „erheblich“ ableitet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vosoritid + BSC vs. BSC
 (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Vosoritid vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. MW / mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Körpergröße (z-Score)	0,27 vs. -0,01 bis -0,06 ^c MD: 0,28 [0,18; 0,39]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)		
206	12,3 vs. 11,2 MD: 1,1 [-10,44; 12,64]; p = 0,846	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
301	keine geeigneten Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY)		
206	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
301	elternberichtet: keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bewältigung Einstellungen	patientenberichtet: -1,92 vs. -2,26 MD: 0,34 [-11,22; 11,90]; p = 0,953	
Bewältigung Einstellungen	5,79 vs. -2,65 MD: 8,44 [-5,13; 22,01]; p = 0,218	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QoLISSY ^f		
206	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
301	elternberichtet: keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	patientenberichtet: 4,34 vs. -0,88 MD: 5,22 [-3,70; 14,14]; p = 0,246	

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vosoritid + BSC vs. BSC
 (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Vosoritid vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. MW / mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
PedsQL		
206	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
301	elternberichtet: keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	patientenberichtet: 0,85 vs. -2,62 MD: 3,47 [-4,25; 11,19]; p = 0,372	
Nebenwirkungen		
SUEs ^f	5,0 % bis 6,7 % vs. 6,3 % bis 6,6 % ^c RR: 0,82 [0,23; 2,94]; p = 0,763	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^g		
206	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
301	5,0 % vs. 4,9 % RR: 1,02 [0,21; 4,84]; p >0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		
206	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
301	1,7 % vs. 0 % RR: 3,05 [0,13; 73,40]; p = 0,367	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen an der Injektionsstelle (UE)	80,0 % bis 85,0 % vs. 43,8 % bis 82,0 % ^c RR: 1,13 [0,96; 1,33]; p = 0,135	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vosoritid + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Vosoritid vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. MW / mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante und relevante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und dem Skalenniveau der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderung pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d. Das Instrument WeeFIM ist für Patientinnen und Patienten > 7 Jahre nicht hinreichend validiert. Separate Auswertungen für Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis ≤ 7 Jahre legt der pU nicht vor.</p> <p>e. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL, QoLISSY) bzw. die Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY) werden für Patientinnen und Patienten ≥ 8 Jahre direkt über die patientenberichtete Version des QoLISSY bzw. PedsQL abgebildet. Für die elternberichtete Version liegen keine separaten Auswertungen für Patientinnen und Patienten < 8 Jahre vor.</p> <p>f. Gesamtscore, umfasst die Domänen körperlich, sozial und emotional</p> <p>g. enthalten erkrankungsbezogene Ereignisse; in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QoLISSY: The Quality of Life of Short Stature Youth; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Körpergröße (z-Score): Beleg ^a für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für die Studie 206, die Kinder im Alter zwischen 2 bis < 5 Jahren einschloss, keine verwertbaren Daten vor. Für die funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) liegen bei Kindern ≥ 5 Jahren keine geeigneten Daten vor.	
<p>a. Auf Endpunktebene ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Evidenz bzw. fehlender positiver Effekte bei assoziierten Folgekomplikationen und funktionellen Beeinträchtigungen ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (zur Begründung siehe nachfolgender Fließtext).</p> <p>BSC: Best supportive Care; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II</p>	

Für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ergibt sich aus der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein positiver Effekt der Vosoritid-Behandlung im Endpunkt Körpergröße (z-Score). Die unterstützende Betrachtung der Langzeitdaten aus den Studien 901/301/302 (2-Jahres-Vergleich gegenüber Placebo), 206/208 (bis zu 2,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline), 301/302 (bis zu 3,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) bzw. 202/205 (bis zu 7 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) zeigt, dass der Effekt auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum als 7 Jahre können aufgrund niedriger Patientenzahlen zu den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussagen getroffen werden. Insgesamt stellen die Langzeitdaten die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) ist schwer abschätzbar, was eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bedeutet. Zudem liegen bisher noch keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, welche Vosoritid durchgängig ab dem Alter von 2 Jahren bis zum Verschluss der Wachstumsfugen erhalten haben. Damit ist auch die letztendlich durch eine Vosoritid-Behandlung erreichbare finale Gesamtgröße derzeit noch nicht genau bekannt. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht quantifizieren (siehe Abschnitt I 4.1).

Auf Endpunktebene ergibt sich für die Körpergröße (z-Score) zunächst ein Beleg für einen Zusatznutzen. Die Betrachtung der Körpergröße (z-Score) erlaubt jedoch allenfalls einen indirekten Rückschluss auf den Effekt einer Vosoritid-Behandlung auf die mit der Achondroplasie assoziierten Folgekomplikationen und funktionellen Beeinträchtigungen. Endpunkte, welche Folgekomplikationen oder funktionelle Beeinträchtigungen direkt erfassen, wurden in den vorliegenden Studien jedoch nicht erhoben bzw. zeigten keine statistisch signifikanten Effekte zum Vorteil von Vosoritid. Zudem liegen auch für die weiteren anthropometrischen Endpunkte (Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten), welche Achondroplasie-assoziierte Merkmale abbilden, keine geeigneten Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen der vom pU vorgelegten Operationalisierung zeigt sich allerdings keine Veränderung des disproportionierten Wachstums. Daraus ergeben sich Limitationen in der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

In den Endpunkten, für die eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien 206 und 301 nicht möglich bzw. sinnvoll war, ergaben sich auf Ebene der einzelnen Studien weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Vosoritid.

Aufgrund der vorangehend beschriebenen Limitationen wird in der Gesamtschau maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgesprochen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ^b ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	BSC ^c	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. d. Für Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 15 Jahre bei Behandlungsbeginn liegen keine Daten vor. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den RCTs 206 und 301 und den vorgelegten Langzeitdaten zunächst für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 5 Jahren einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. In seiner Gesamtschau leitet der pU jedoch unabhängig vom Alter einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BioMarin. Studienbericht BMN 111-206 - 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. 2022.
3. BioMarin. 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; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
4. BioMarin Pharmaceutical. 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 [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003826-18.
5. BioMarin Pharmaceutical. 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 [online]. 2022 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224833>.
6. BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia [online]. 2022 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03583697>.
7. 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.
8. BioMarin. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia; study 111-301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
9. BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [online]. 2022 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03197766>.

10. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia [online]. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003836-11.
11. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia [online]. 2021 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224106>.
12. Savarirayan R, Tofts L, Irving M et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 396(10252): 684-692. <https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2820%2931541-5>.
13. BioMarin Pharmaceutical. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients With Achondroplasia [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01603095>.
14. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. N Engl J Med 2019; 381(1): 25-35. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1813446>.
15. BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH) (ACH) [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02724228>.
16. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989947>.
17. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424018>.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Growth Charts [online]. [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm.
19. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. Genet Med 2021; 23(8): 1498-1505. <https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01165-2>.
20. BioMarin. VOXZOGO 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

21. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S1-Leitlinie Kleinwuchs [online]. 2023 [Zugriff: 31.10.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-004>.
22. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 333. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01971-6>.
23. Savarirayan R, Ireland P, Irving M et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(3): 173-189. <https://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>.
24. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS); Beiträge zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes [online]. 2013 [Zugriff: 27.10.2023]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
25. Rehabilitation UDSfM. The WeeFIM II Clinical Guide, Version 6.4. 2016.
26. Bullinger M, Quitmann J, Chaplin JE et al. Quality of Life in Short Stature Youth: The QoLISSY Questionnaire User's Manual. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2013.
27. HealthAct CHQ. ITQOL: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://www.healthactchq.com/survey/itqol>.
28. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Vosoritid

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
vosoritide OR BMN-111 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
vosoritide* OR BMN-111 OR BMN111 OR (BMN 111)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
vosoritide OR BMN-111 OR BMN111 OR BMN 111

I Anhang B Ergebnisgraphen der RCTs 206 und 301

Körpergröße (z-Score)

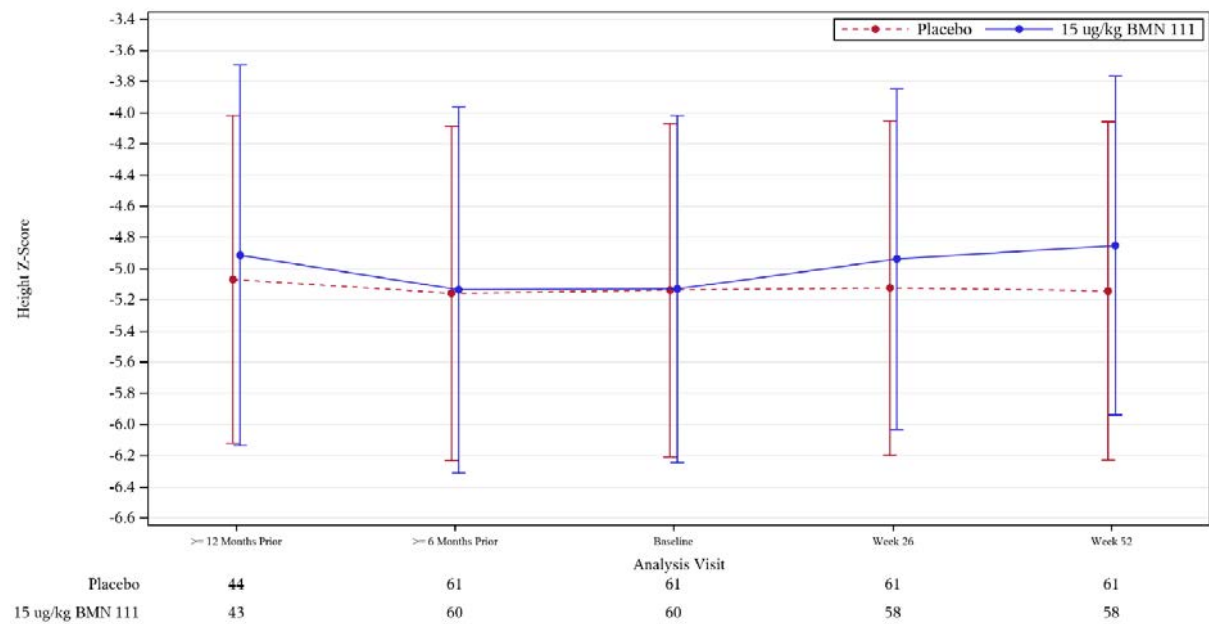


Abbildung 2: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019

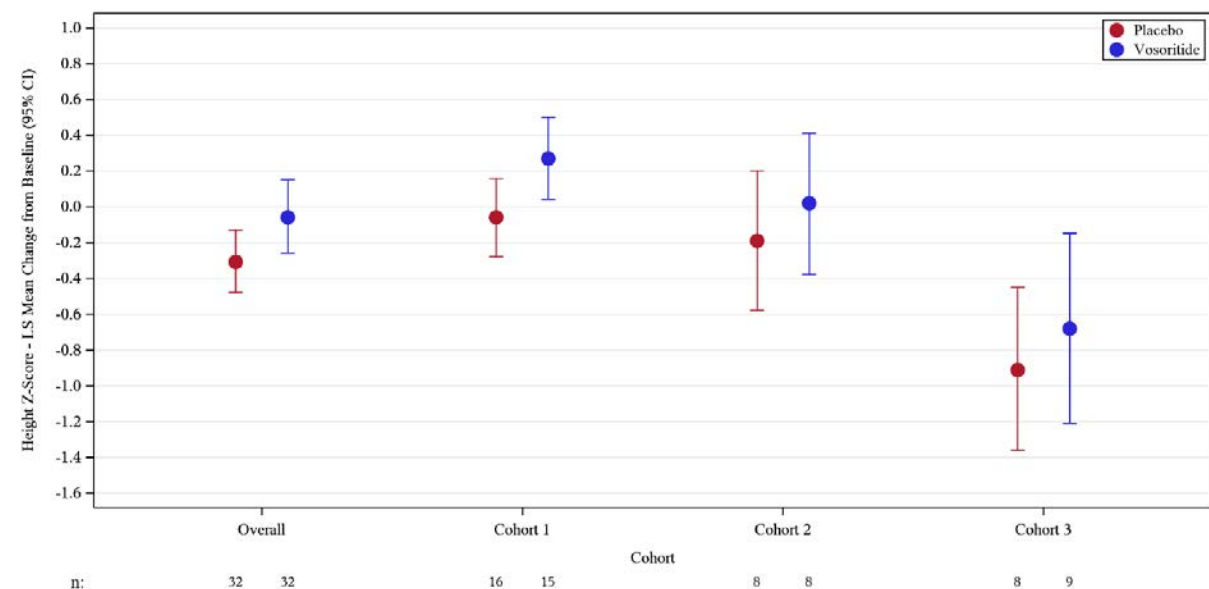
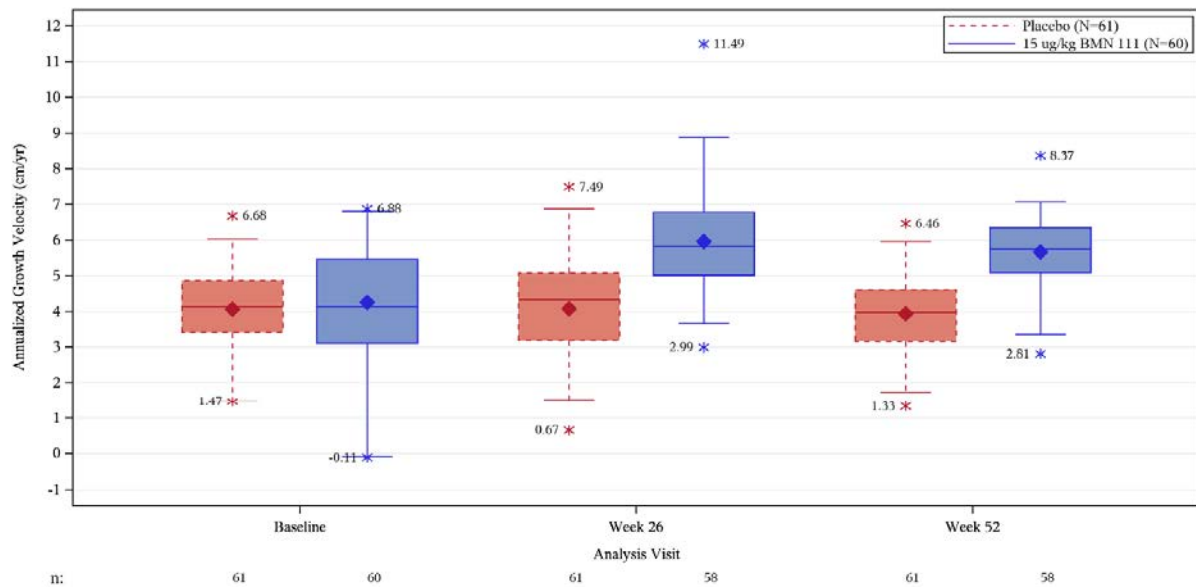


Abbildung 3: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI der Körpergrößen z-Scores von Baseline zu Woche 52 – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit



Boxränder: 25. und 75. Perzentil; Mittellinie: Median; Raute: Mittelwert; Whisker: 2,5. und 97,5. Perzentil; Sternchen: Ausreißer

Abbildung 4: Box-Plot der ergänzend dargestellten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019

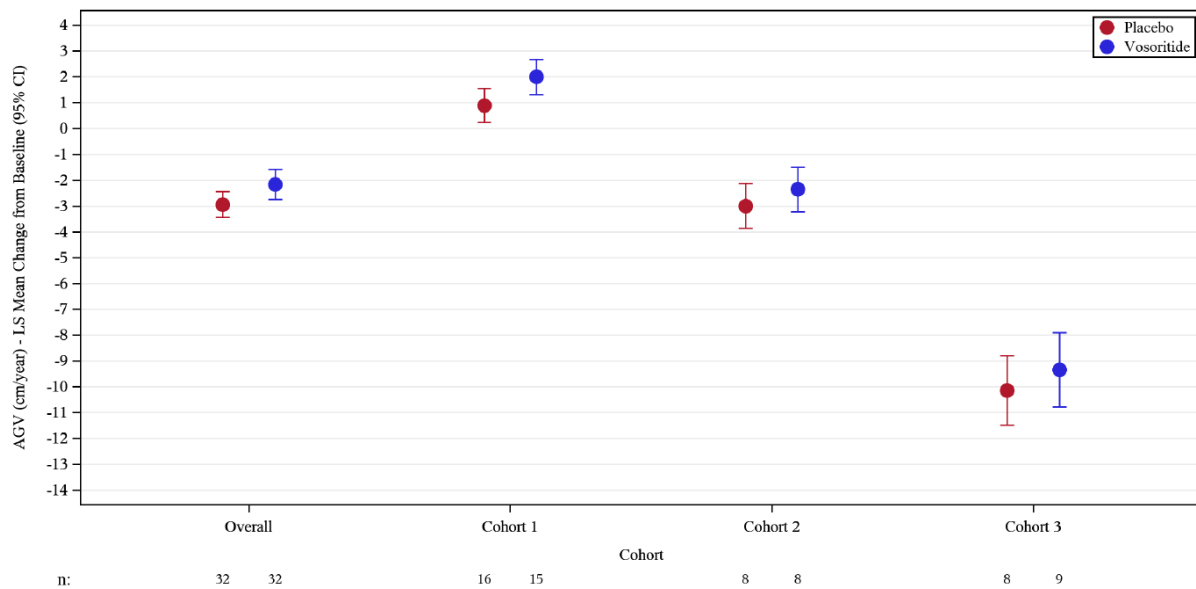


Abbildung 5: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 der ergänzend dargestellten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 15	Placebo + BSC N = 16
SOC^b		
PT^b		
Studie 206		
Gesamtrate UEs	15 (100,0)	16 (100,0)
Infections and infestations	13 (86,7)	15 (93,8)
General disorders and administration site conditions	12 (80,0)	10 (62,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (66,7)	8 (50,0)
Gastrointestinal disorders	9 (60,0)	12 (75,0)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (46,7)	7 (43,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (33,3)	6 (37,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (20,0)	3 (18,8)
Ear and labyrinth disorders	3 (20,0)	7 (43,8)
Immune system disorders	3 (20,0)	0 (0)
Investigations	2 (13,3)	2 (12,5)
Nervous system disorders	2 (13,3)	5 (31,3)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 15	Placebo + BSC N = 16
Metabolism and nutrition disorders	0 (0)	2 (12,5)
Injection site reaction	12 (80,0)	6 (37,5)
Injection site erythema	10 (66,7)	4 (25,0)
Upper respiratory tract infection	8 (53,3)	6 (37,5)
Injection site swelling	6 (40,0)	1 (6,3)
Fall	3 (20,0)	1 (6,3)
Pyrexia	5 (33,3)	7 (43,8)
Vomiting	3 (20,0)	9 (56,3)
Arthropod bite	4 (26,7)	2 (12,5)
Diarrhoea	4 (26,7)	5 (31,3)
Ear infection	3 (20,0)	5 (31,3)
Injection site induration	4 (26,7)	0 (0)
Rhinorrhoea	4 (26,7)	2 (12,5)
Constipation	2 (13,3)	0 (0)
Ear pain	2 (13,3)	4 (25,0)
Epistaxis	2 (13,3)	0 (0)
Injection site bruising	3 (20,0)	4 (25,0)
Injection site haemorrhage	2 (13,3)	1 (6,3)
Injection site urticaria	2 (13,3)	1 (6,3)
Nasopharyngitis	2 (13,3)	6 (37,5)
Pain in extremity	3 (20,0)	1 (6,3)
Rash	2 (13,3)	1 (6,3)
Cough	2 (13,3)	6 (37,5)
Dermatitis diaper	2 (13,3)	0 (0)
Gastroenteritis	2 (13,3)	2 (12,5)
Impetigo	2 (13,3)	0 (0)
Nasal congestion	2 (13,3)	1 (6,3)
Oropharyngeal pain	1 (6,7)	3 (18,8)
Otitis media	0 (0)	2 (12,5)
Otitis media acute	2 (13,3)	1 (6,3)
Conjunctivitis	1 (6,7)	3 (18,8)
Contusion	0 (0)	2 (12,5)
Croup infectious	1 (6,7)	2 (12,5)
Influenza	1 (6,7)	2 (12,5)
Sinusitis	0 (0)	2 (12,5)
Headache	0 (0)	4 (25,0)
Malaise	0 (0)	2 (12,5)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 15	Placebo + BSC N = 16
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 15	Placebo + BSC N = 16
SOC ^b PT ^b		
Studie 206		
Gesamtrate SUEs	1 (6,7)	1 (6,3)
Investigations	1 (6,7)	0 (0)
Oxygen saturation decreased	1 (6,7)	0 (0)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (6,3)
Petit mal epilepsy	0 (0)	1 (6,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
Studie 301		
Gesamtrate UEs	59 (98,3)	60 (98,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	54 (90,0)	50 (82,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	44 (73,3)	29 (47,5)
Rötung der Injektionsstelle	41 (68,3)	40 (65,6)
Schwellung der Injektionsstelle	23 (38,3)	6 (9,8)
Pyrexie	10 (16,7)	13 (21,3)
Urtikaria an der Injektionsstelle	8 (13,3)	2 (3,3)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	5 (8,3)	8 (13,1)
Blutung an der Injektionsstelle	2 (3,3)	7 (11,5)
Infektionen und Infestationen	38 (63,3)	46 (75,4)
Nasopharyngitis	16 (26,7)	18 (29,5)
Infektion der oberen Atemwege	8 (13,3)	10 (16,4)
Mittelohrentzündung	6 (10,0)	6 (9,8)
Influenza	6 (10,0)	3 (4,9)
Ohrenentzündung	6 (10,0)	6 (9,8)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (36,7)	21 (34,4)
Kopfschmerzen	14 (23,3)	16 (26,2)
Gastrointestinale Erkrankungen	20 (33,3)	24 (39,3)
Erbrechen	16 (26,7)	12 (19,7)
Durchfall	6 (10,0)	2 (3,3)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	16 (26,7)	13 (21,3)
Arthralgie	9 (15,0)	4 (6,6)
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	15 (25,0)	13 (21,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	14 (23,3)	16 (26,2)
Husten	7 (11,7)	8 (13,1)
Oropharyngeale Schmerzen	6 (10,0)	4 (6,6)
Ohr- und Labyrintherkrankungen	11 (18,3)	8 (13,1)
Ohrenschmerzen	6 (10,0)	3 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (15,0)	8 (13,1)
Untersuchungen	8 (13,3)	3 (4,9)
Blutdruck gesunken	7 (11,7)	3 (4,9)
Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung	3 (5,0)	8 (13,1)
Vitamin D-Mangel	3 (5,0)	7 (11,5)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
SOC^b PT^b		
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
Studie 301		
Gesamtrate SUEs^b	3 (5,0)	4 (6,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq Grad 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301

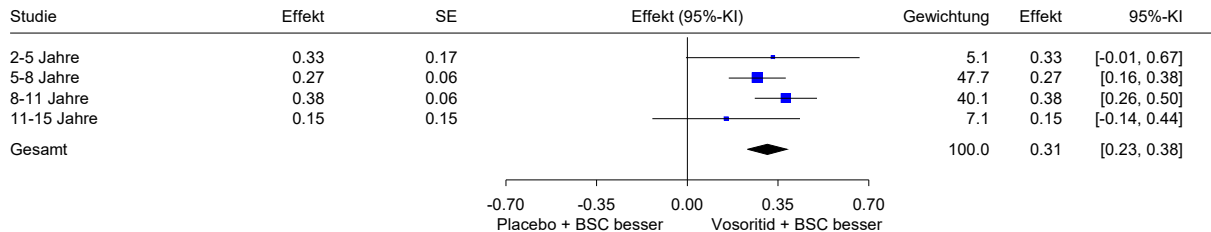
Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
Studie 301		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)^b	3 (5,0)	3 (4,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
Studie 301		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (1,7)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	k. A.	k. A.
Procedural anxiety	1 (1,7)	0 (0)
a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Forest Plots der Metaanalysen

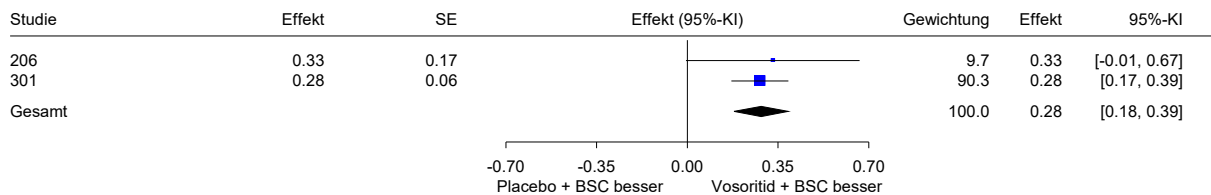
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Körpergröße z-Score nach Altersgruppen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=3.04$, $df=3$, $p=0.386$, $I^2=1.3\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=7.96$, $p<0.001$

Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nach Altersgruppen bei Studienbeginn

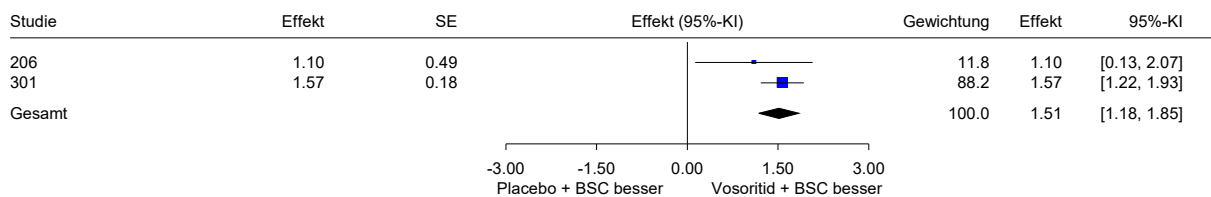
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Körpergröße z-Score
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.08$, $df=1$, $p=0.781$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=5.34$, $p<0.001$

Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Körpergröße (z-Score)

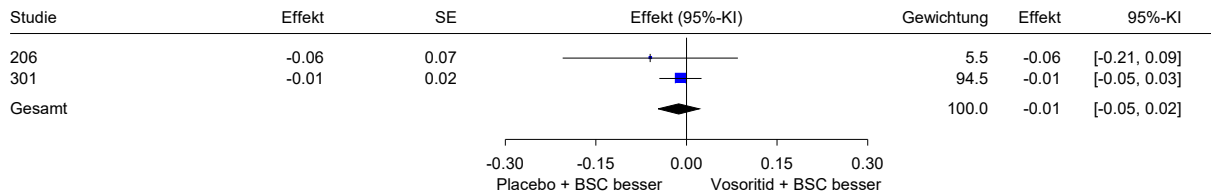
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 jährliche Wachstumsgeschwindigkeit
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.80$, $df=1$, $p=0.372$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=8.90$, $p<0.001$

Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

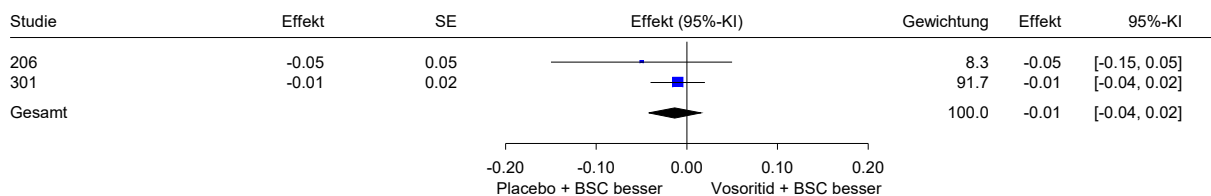
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.43$, $df=1$, $p=0.511$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.73$, $p=0.463$

Abbildung 9: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

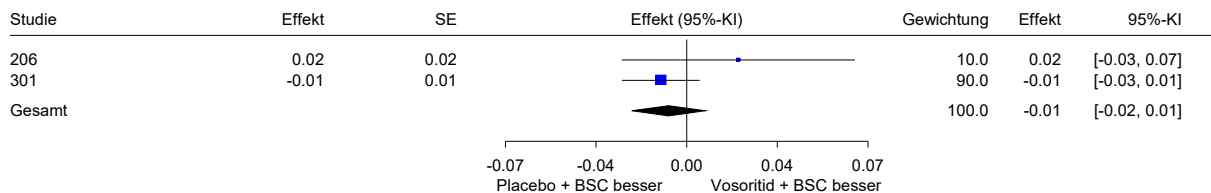
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.56$, $df=1$, $p=0.453$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.91$, $p=0.364$

Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge

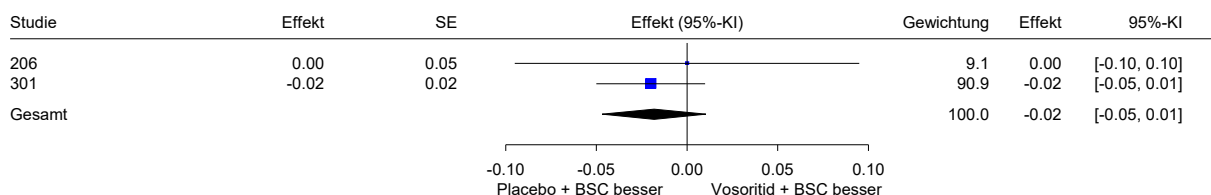
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Verhältnis von Oberschenkelänge zur Länge von Knie bis Ferse
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.54$, $df=1$, $p=0.215$, $I^2=34.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.96$, $p=0.335$

Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkelänge zur Länge von Knie bis Ferse

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Verhältnis von Oberschenkelänge zu Schienbeinlänge
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.15$, $df=1$, $p=0.694$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.25$, $p=0.213$

Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkelänge zu Schienbeinlänge

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

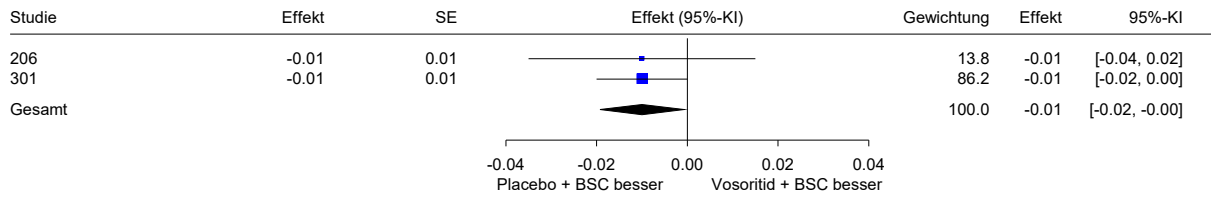


Abbildung 13: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 SUEs
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

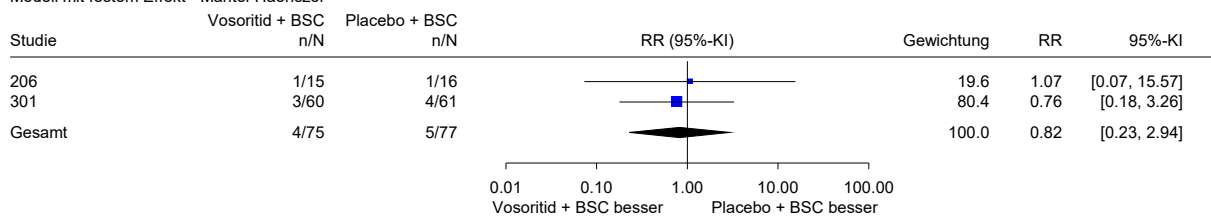


Abbildung 14: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt SUEs

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
 Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

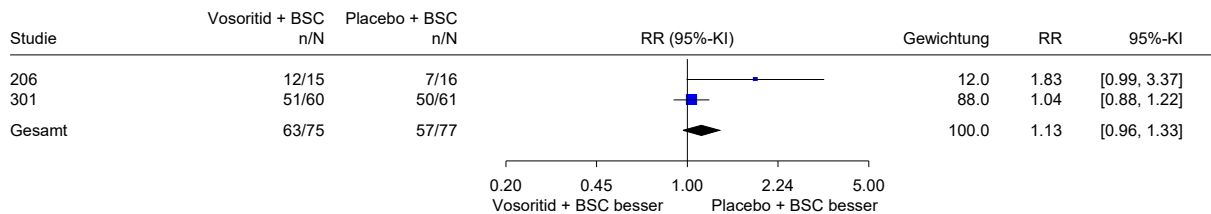


Abbildung 15: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UE)

I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität

I Anhang E.1 Ergebnistabellen zu ergänzend dargestellten Endpunkten zur Morbidität

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Morbidität							
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment							
206	15	2,35 (0,17)	-0,14 [-0,24; -0,04]	16	2,25 (0,19)	-0,08 [-0,18; 0,01]	-0,06 [-0,20; 0,09]; 0,425 ^b
301	60	1,98 (0,20)	-0,03 [-0,06; 0,00]	61	2,01 (0,21)	-0,02 [-0,05; 0,01]	-0,01 [-0,05; 0,02]; 0,506 ^c
gesamt							-0,01 [-0,05; 0,02]; 0,463 ^d
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten							
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge							
206	15	1,10 (0,06)	0,00 [-0,07; 0,07]	16	1,08 (0,10)	0,0 [-0,02; 0,11]	-0,05 [-0,15; 0,05]; 0,309 ^e
301	58	1,08 (0,14)	0,02 [-0,01; 0,05]	61	1,05 (0,08)	0,03 [0,00; 0,06]	-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,568 ^f
gesamt							-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,364 ^d
Verhältnis von Oberschenkel­länge zur Länge von Knie bis Ferse							
206	15	0,64 (0,09)	0,01 [-0,02; 0,04]	16	0,64 (0,07)	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,02 [-0,03; 0,06]; 0,490 ^e
301	58	0,65 (0,07)	0,01 [0,00; 0,03]	61	0,66 (0,05)	0,02 [0,00; 0,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,568 ^f
gesamt							-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,335 ^d
Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge							
206	15	1,02 (0,18)	0,01 [-0,05; 0,08]	16	1,05 (0,13)	0,01 [-0,05; 0,07]	0,00 [-0,09; 0,10]; 0,965 ^e
301	58	1,07 (0,13)	0,01 [-0,01; 0,04]	61	1,08 (0,11)	0,03 [0,01; 0,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]; 0,195 ^f
gesamt							-0,02 [-0,05; 0,01]; 0,213 ^d
Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen							
206	15	0,87 (0,06)	0,00 [-0,02; 0,02]	16	0,88 (0,03)	0,01 [-0,01; 0,03]	-0,01 [-0,03; 0,02]; 0,620 ^e
301	58	0,90 (0,06)	0,00 [-0,01; 0,00]	61	0,90 (0,04)	0,00 [0,00; 0,01]	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,123 ^f
gesamt							-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,035 ^d

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Endpunkt Studie							
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (für die Studie 206 entspricht dies der relevanten Teilpopulation), die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Baselinewert, Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter und Baseline-AGV</p> <p>c. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Baselinewert, Behandlung, Stratum definiert aus Geschlecht und Tanner-Stadium, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Körpergröße (z-Score) zu Baseline. Für 2 Kinder im Interventionsarm wurden die Werte zu Woche 52 unter Berücksichtigung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline und der letzten verfügbaren Größenmessung imputiert.</p> <p>d. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>e. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA; unklar, wonach adjustiert wurde (diskrepante Angaben)</p> <p>f. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Baselinewert, Behandlung, Stratum definiert aus Geschlecht und Tanner-Stadium, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Körpergröße (z-Score) zu Baseline</p> <p>AGV: Average Growth Velocity; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

I Anhang E.2 Ergebnisgraphen

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

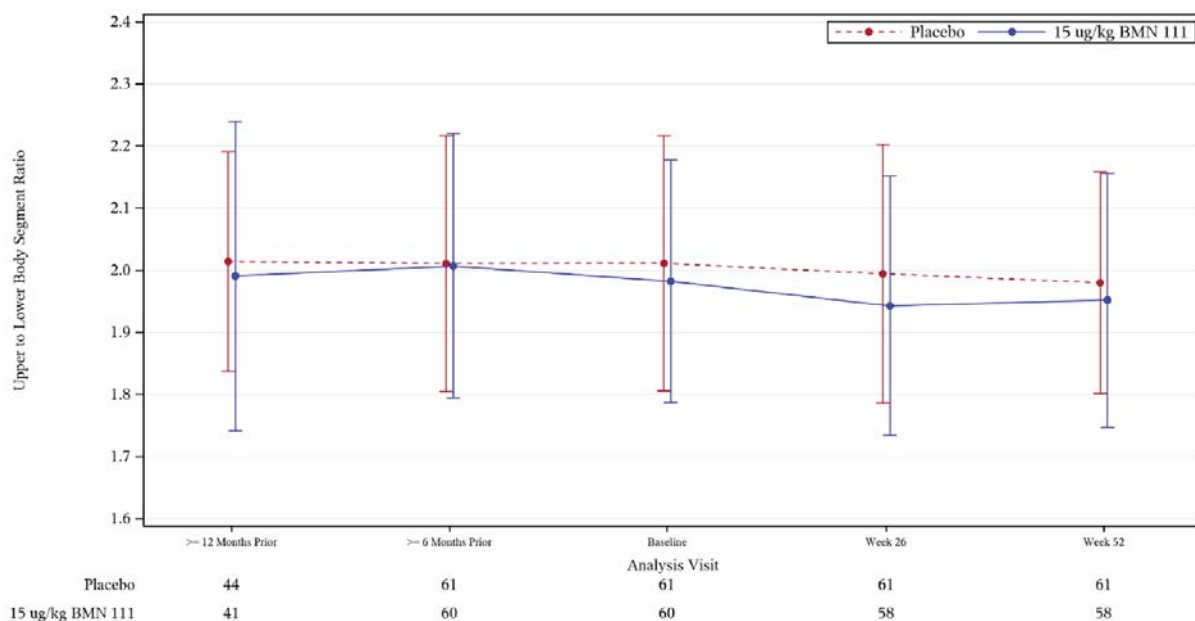


Abbildung 16: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses des Ober- zu Unterkörpersegments (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019

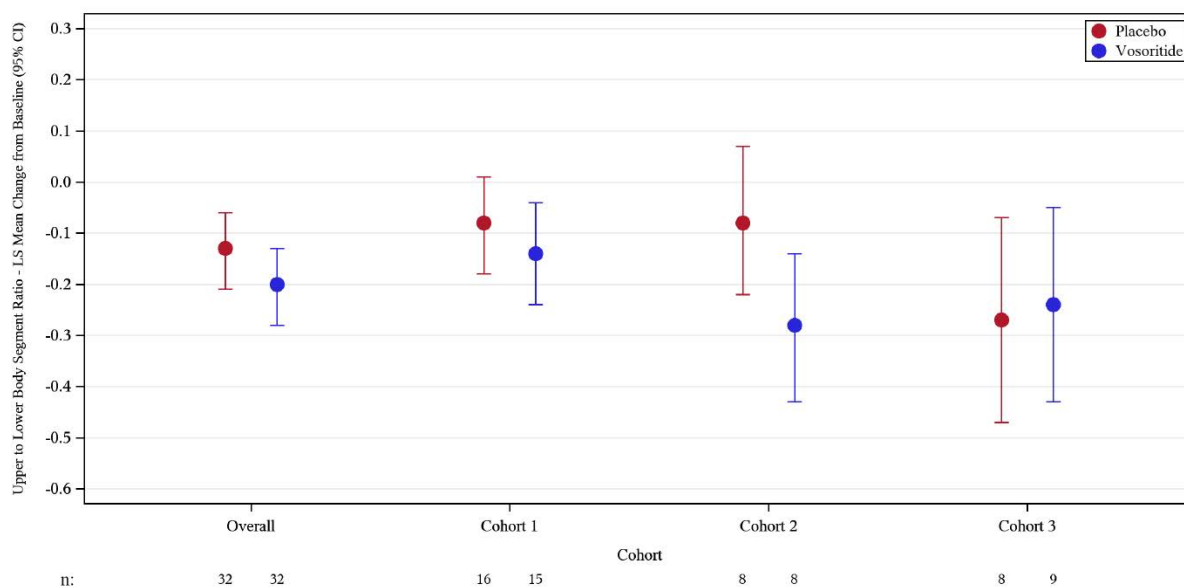


Abbildung 17: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 für das ergänzend dargestellte Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022

Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge

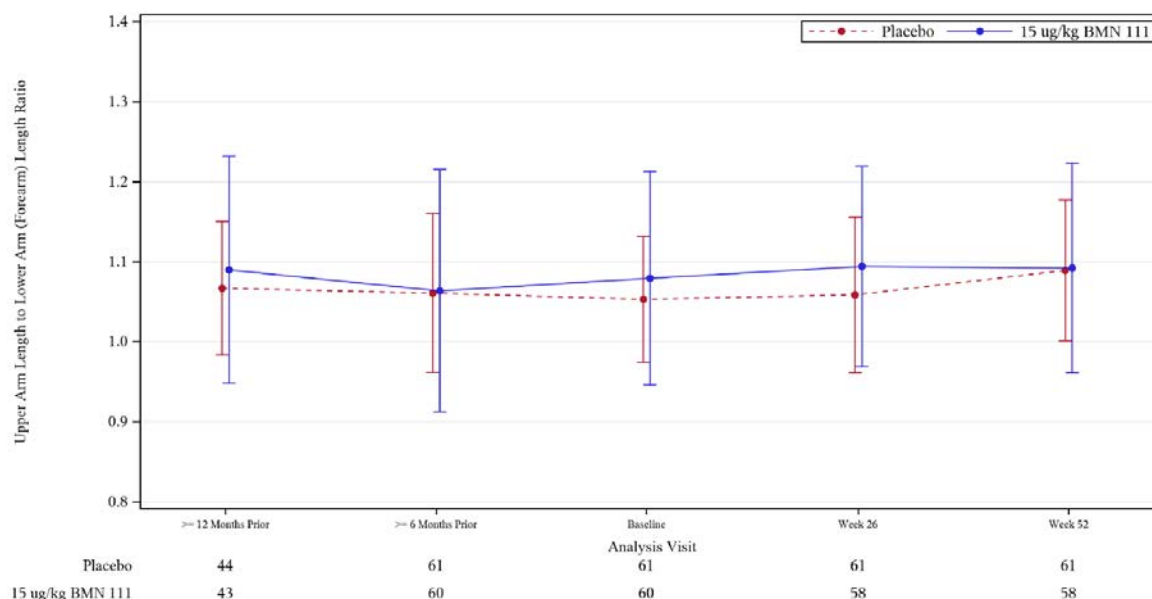


Abbildung 18: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019

Verhältnis von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse

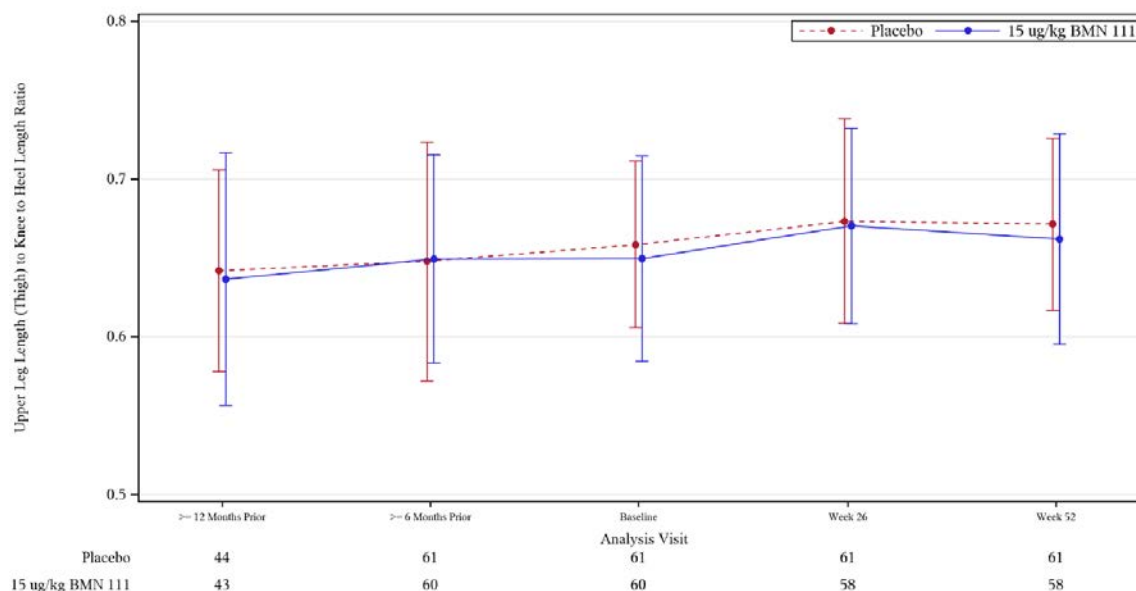


Abbildung 19: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse (\pm Standardabweichung) – RTC, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019

Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge

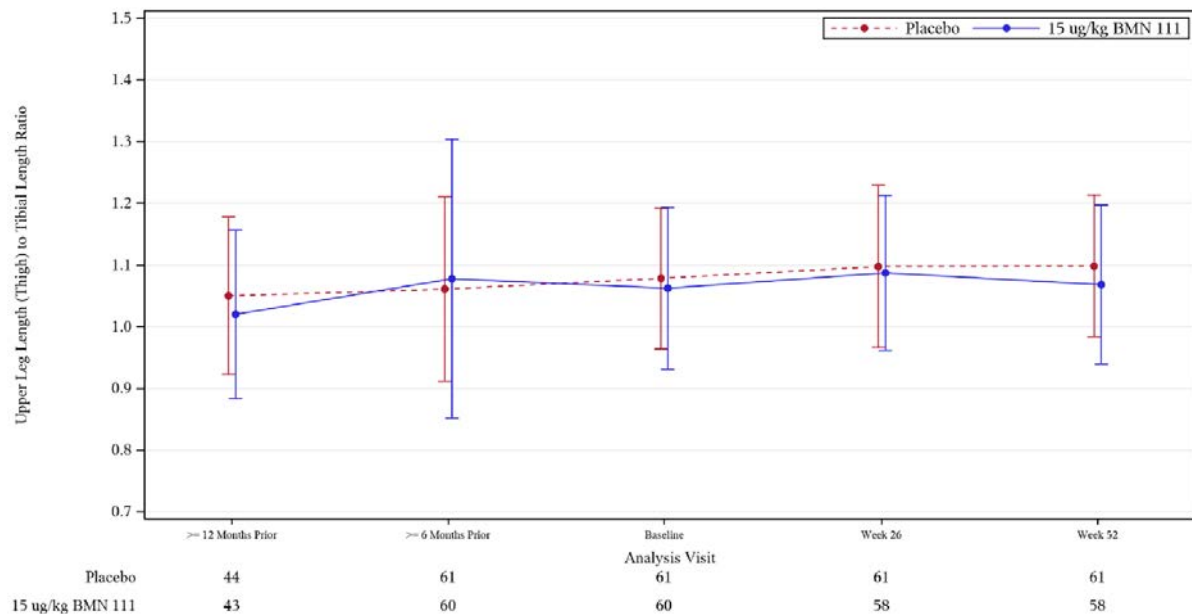


Abbildung 20: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019

Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen

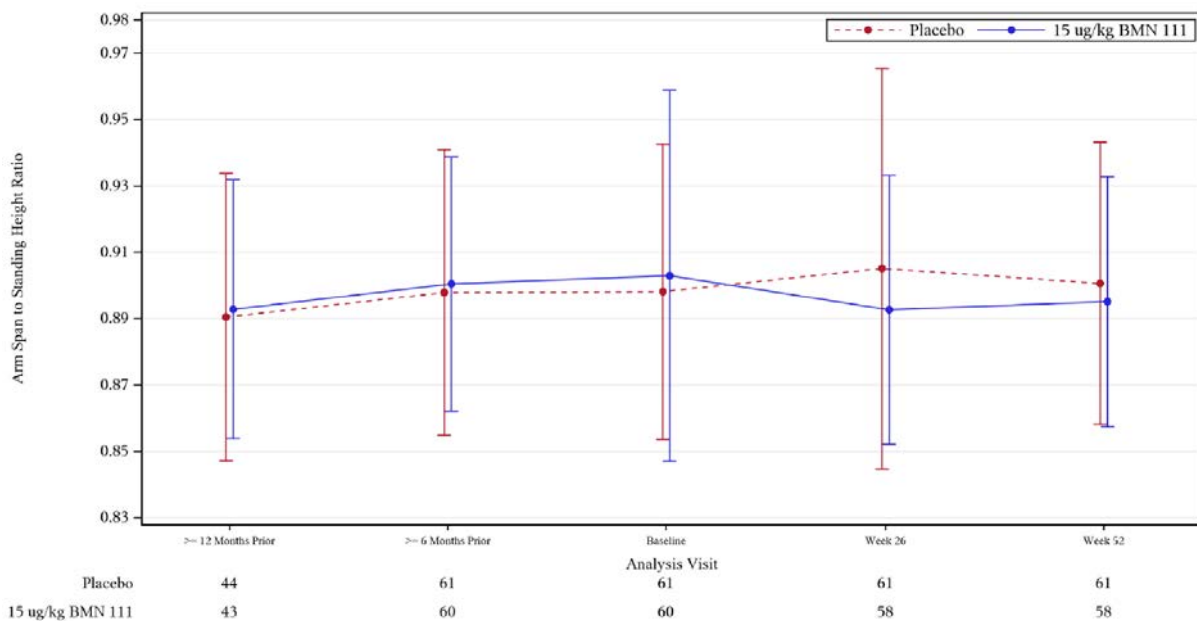


Abbildung 21: Verlaufskurven des ergänzend dargestellten mittleren Verhältnisses von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen (\pm Standardabweichung) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 301, Datenextraktion: 05.12.2019

I Anhang F Ergebnisse aus Langzeitstudien

Körpergröße (z-Score)

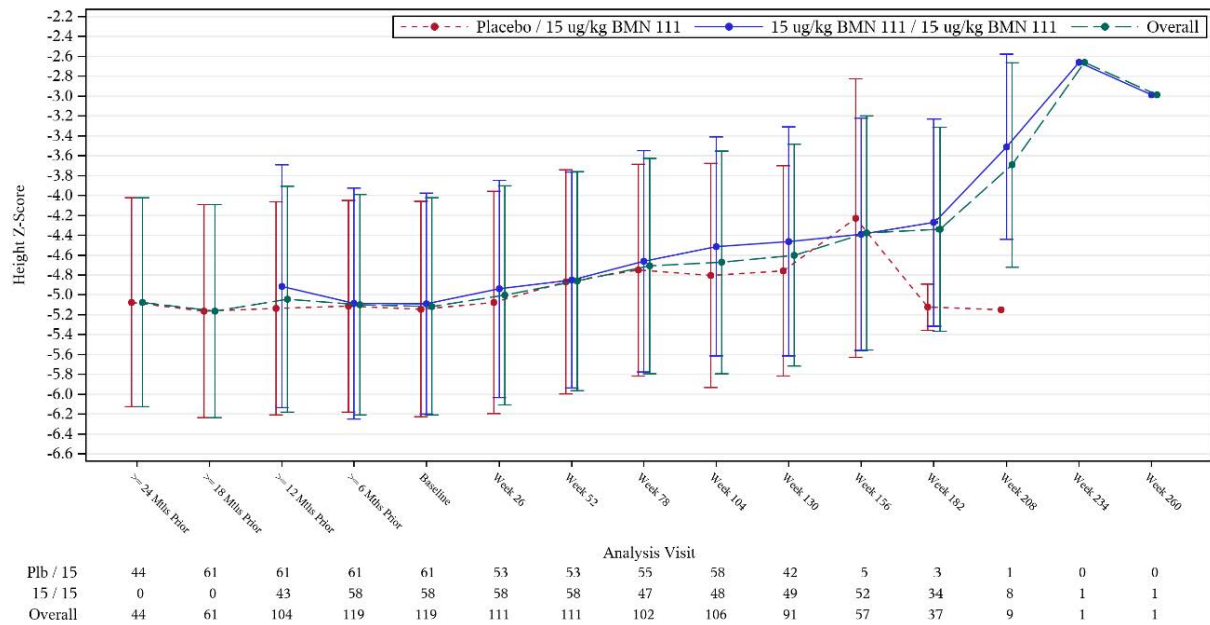


Abbildung 22: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 25.02.2022

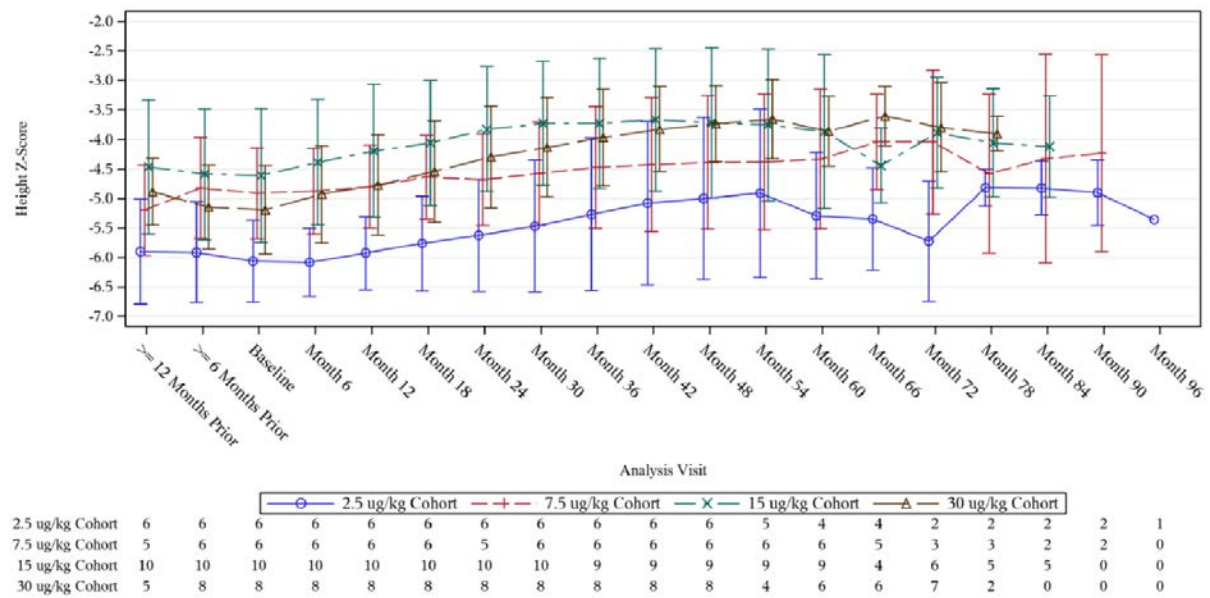


Abbildung 23: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 202/205, Datenschnitt Studie 205: 25.02.2022

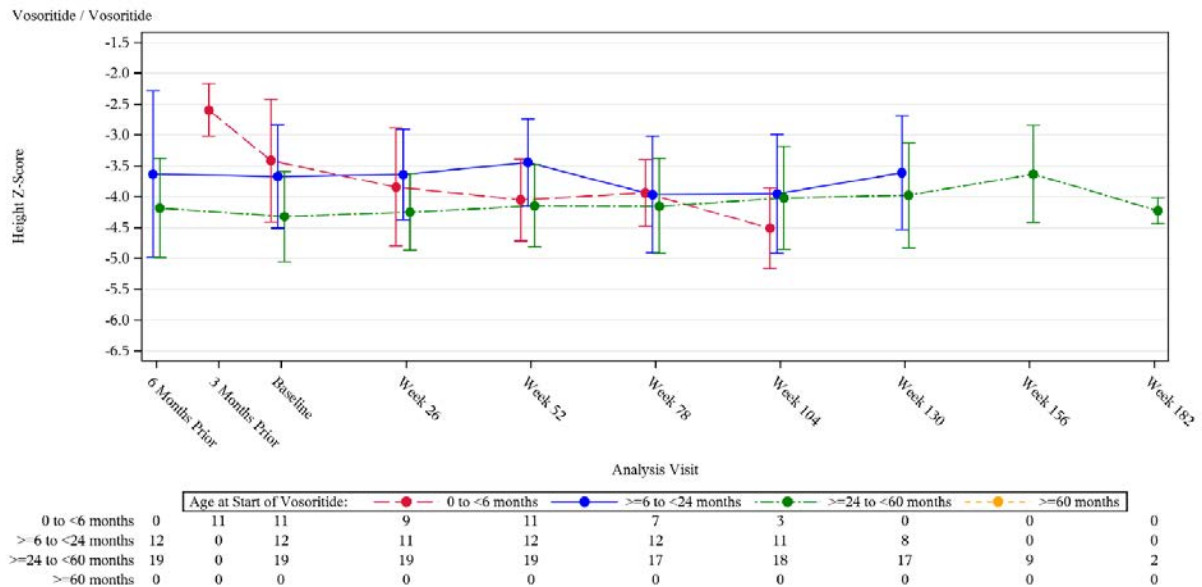
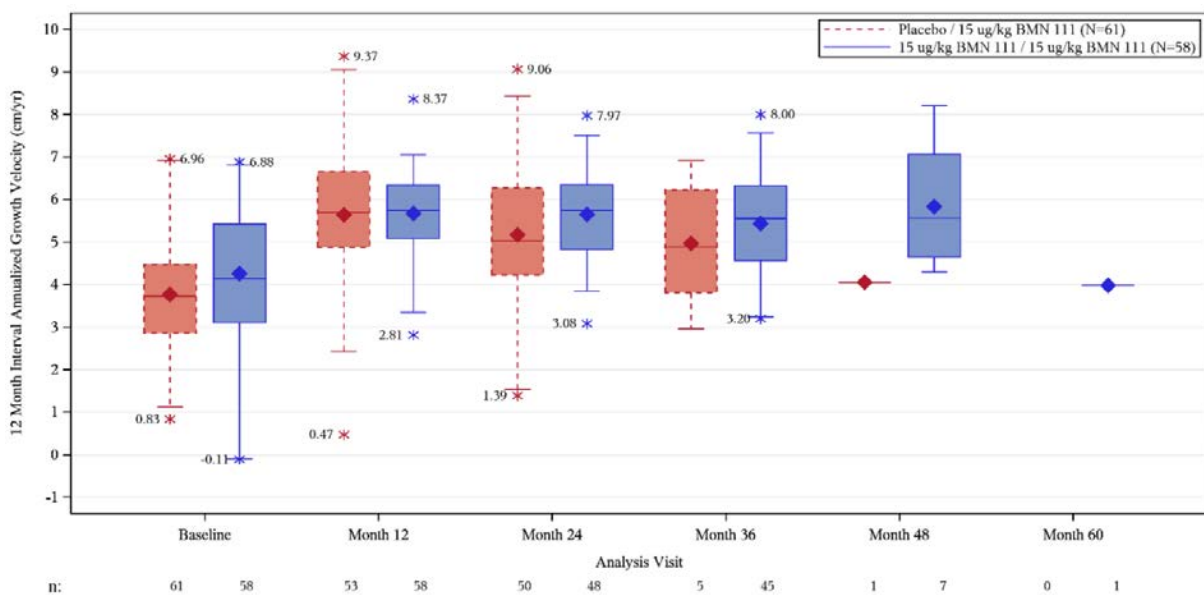


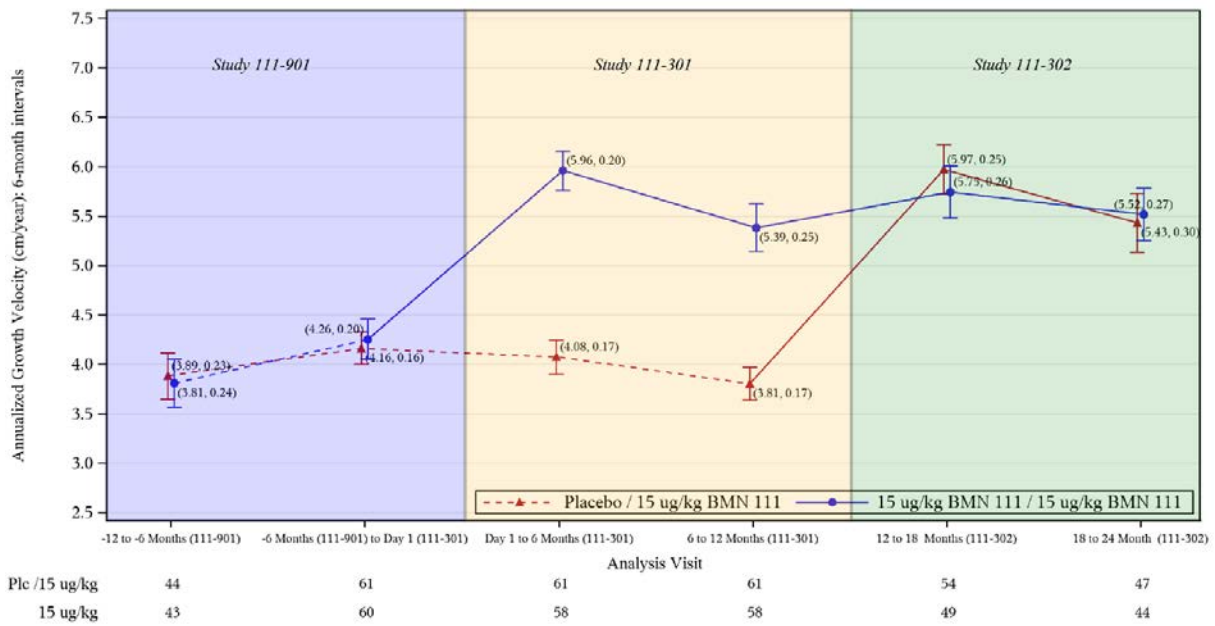
Abbildung 24: Verlaufskurven der mittleren Körpergrößen z-Scores (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt Studie 208: 26.01.2022

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit



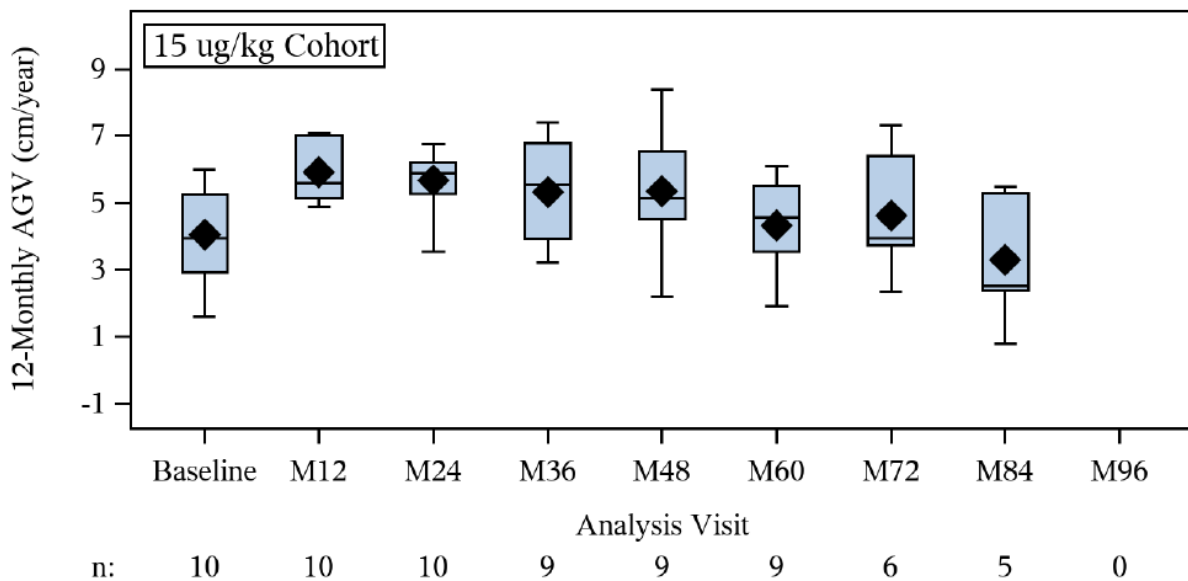
Boxränder: 25. und 75. Perzentil; Mittellinie: Median; Raute: Mittelwert; Whisker: 2,5. und 97,5. Perzentil; Sternchen: Ausreißer

Abbildung 25: Box-Plot des 12 Monats-Intervalls der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 25.02.2022



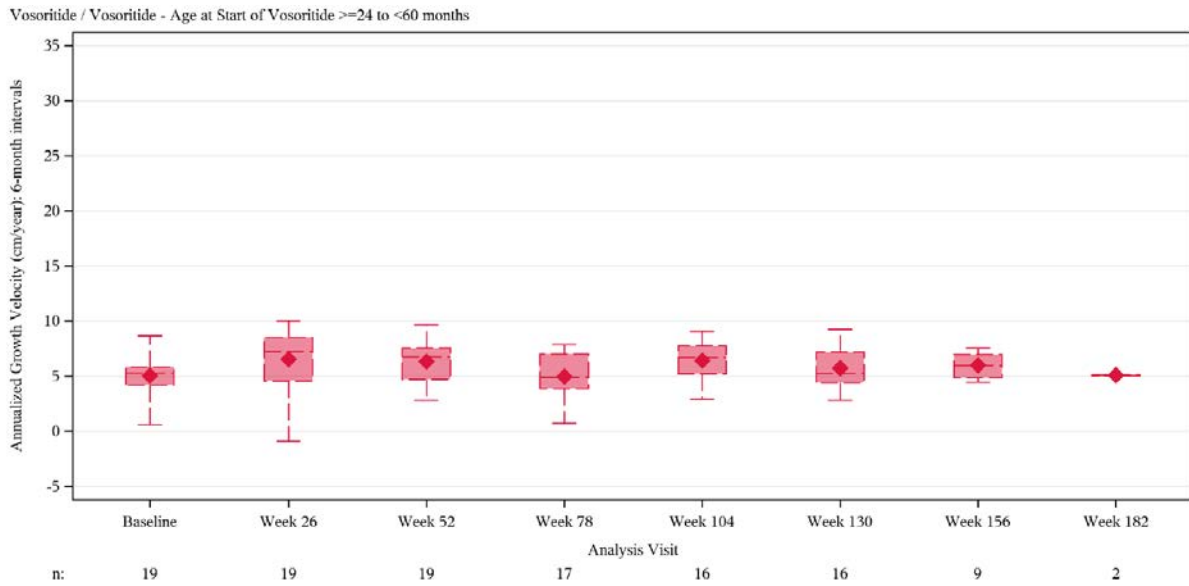
gestrichelte Linie: Beobachtung/Placebo; durchgezogene Linie: Behandlung mit Vosoritid

Abbildung 26: Verlaufskurve der beobachteten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über 2 Jahre (Mittelwert, Standardfehler), kombinierte Darstellung der Studien 901/301/302, Datenschnitt Studie 901: 07.09.2020, Datenschnitt Studie 302: 02.11.2020



Boxränder: 25. und 75. Perzentil; Mittellinie: Median; Raute: Mittelwert; Whisker: 2,5. und 97,5. Perzentil

Abbildung 27: Box-Plot der kumulativen jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, kombinierte Darstellung der Studien 202/205, Datenschnitt Studie 205: 25.02.2022



Boxränder: 25. und 75. Perzentil; Mittellinie: Median; Raute: Mittelwert; Whisker: 2,5. und 97,5. Perzentil

Abbildung 28: Box-Plot der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für Patientinnen und Patienten ≥ 2 bis < 5 Jahre (inkl. Sentinels), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt Studie 208: 26.01.2022

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

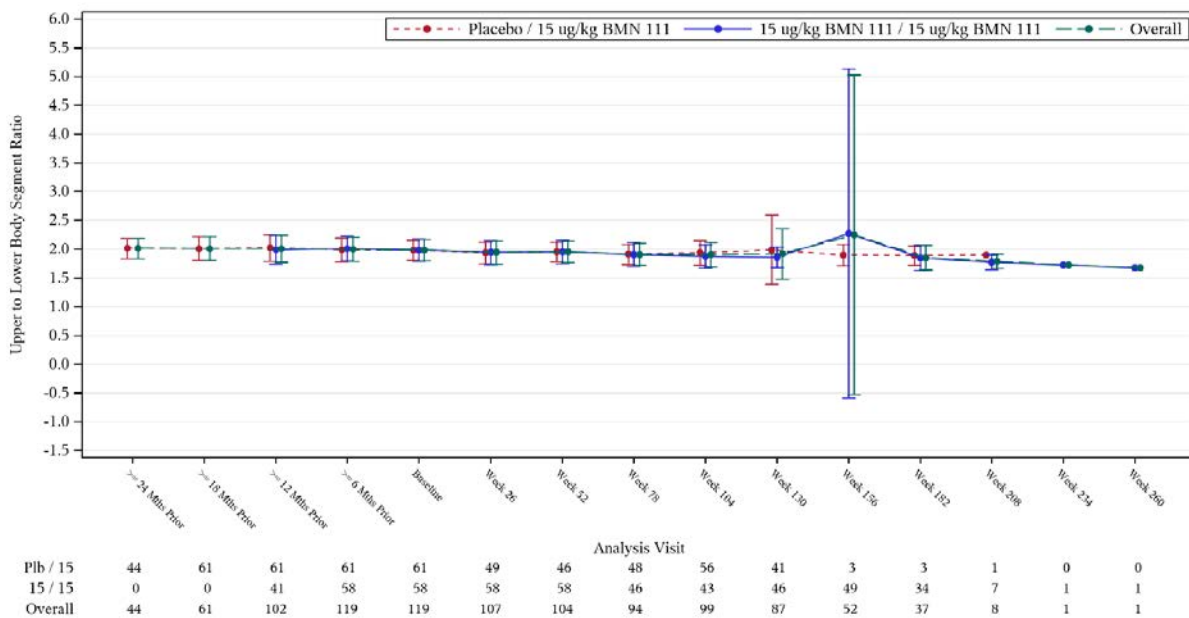


Abbildung 29 Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 25.02.2022

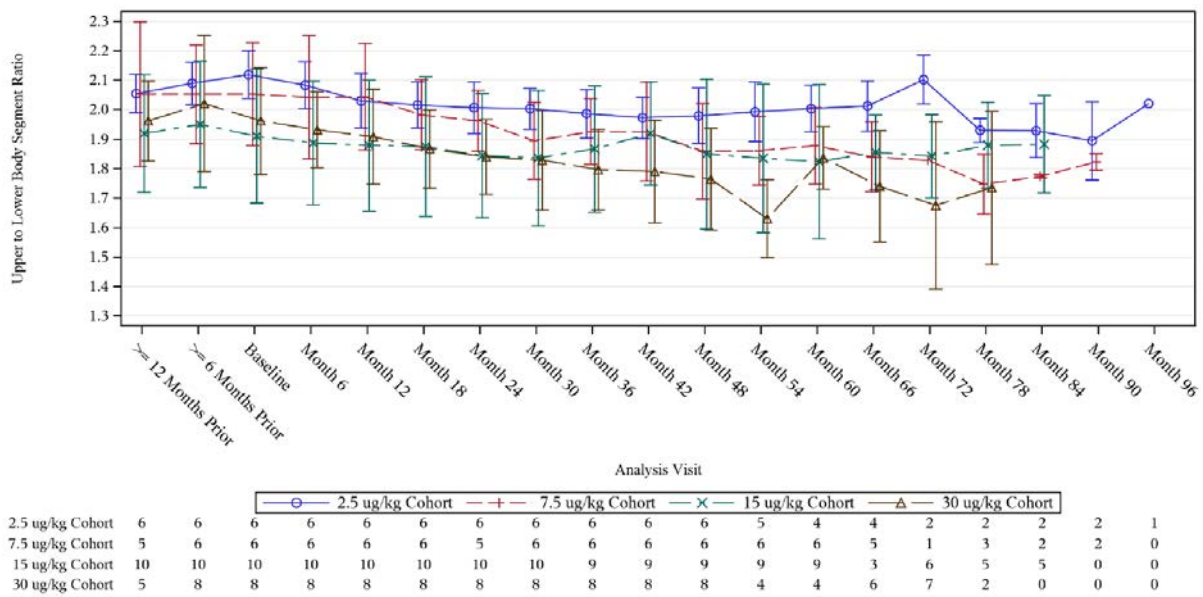


Abbildung 30: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (± Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 202/205, Datenschnitt Studie 205: 25.02.2022

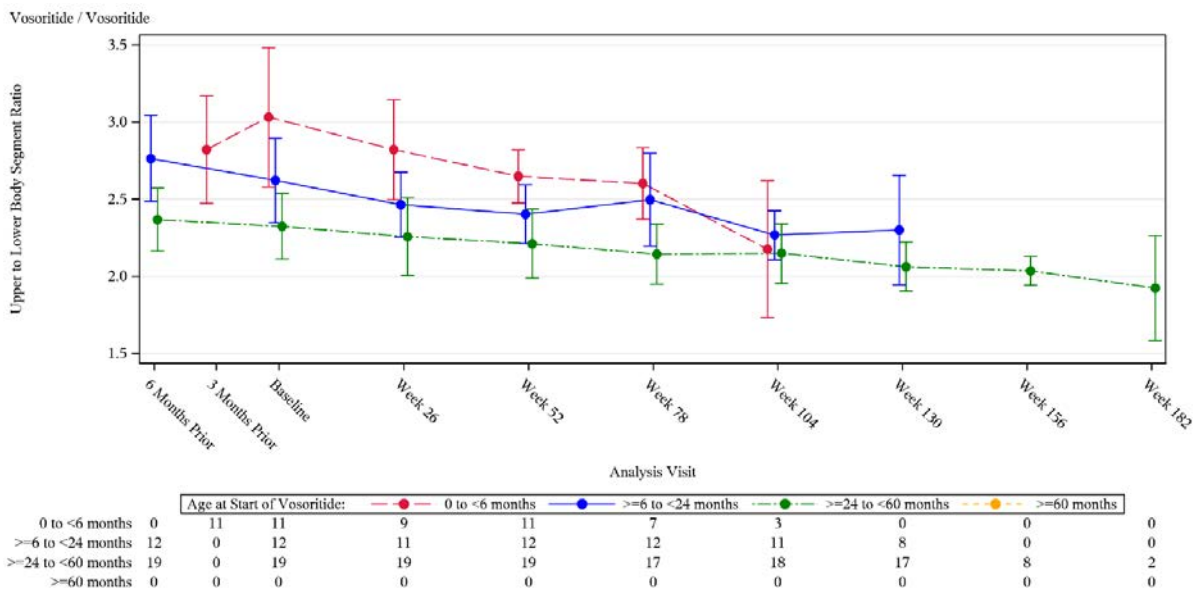


Abbildung 31: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (± Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt Studie 208: 26.01.2022

Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge

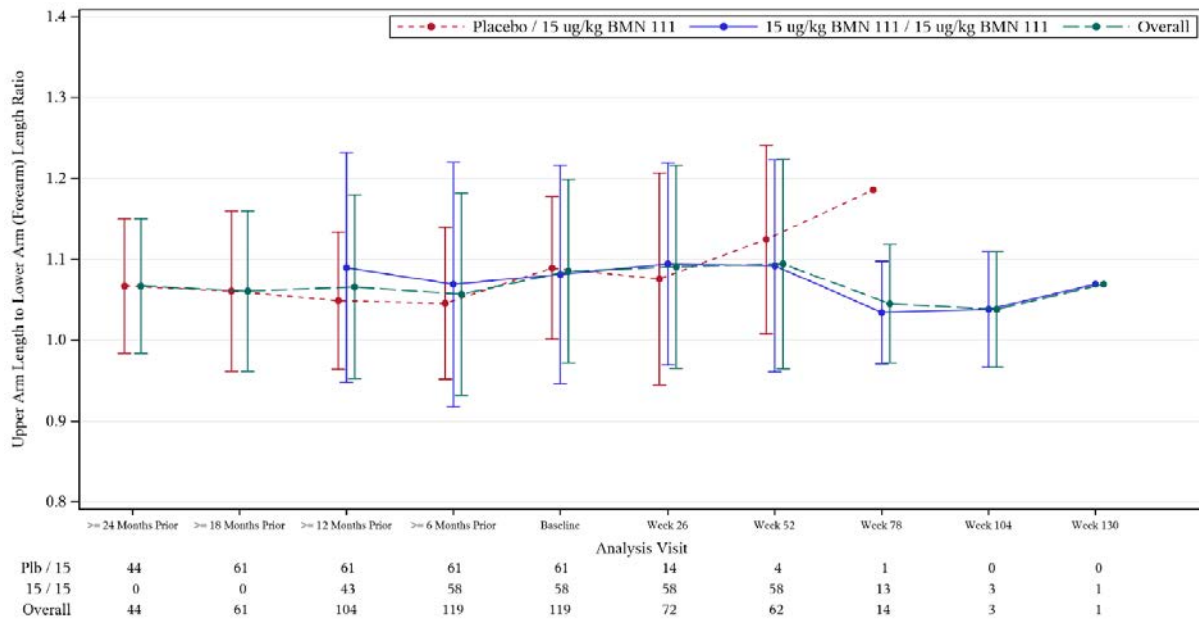


Abbildung 32: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020

Verhältnis von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse

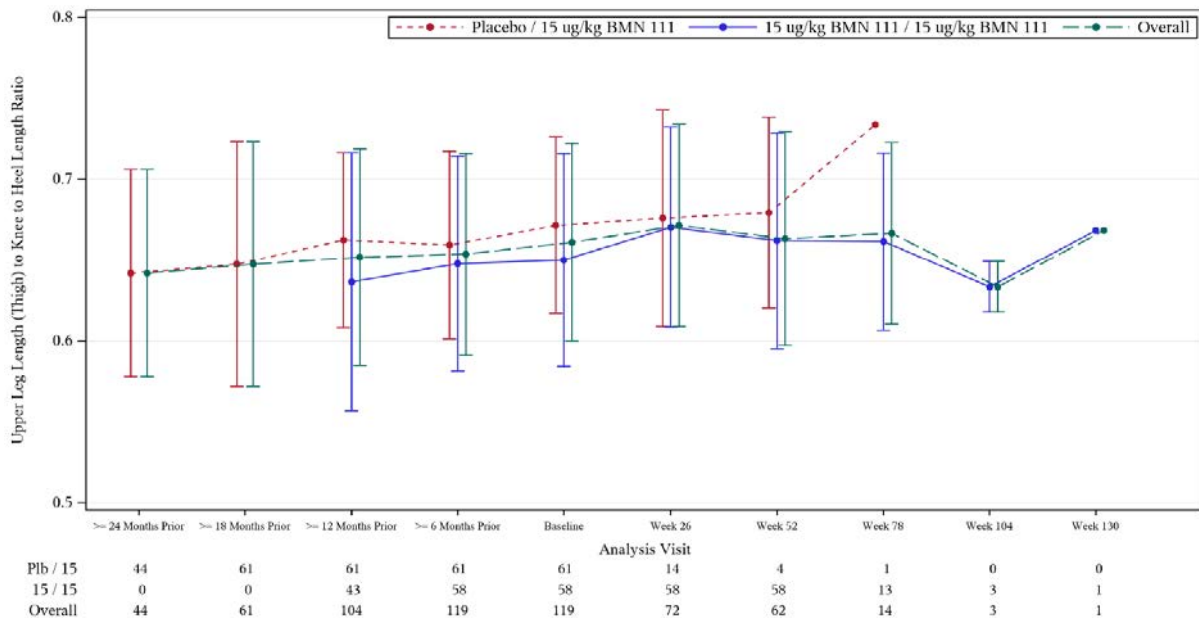


Abbildung 33: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020

Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge

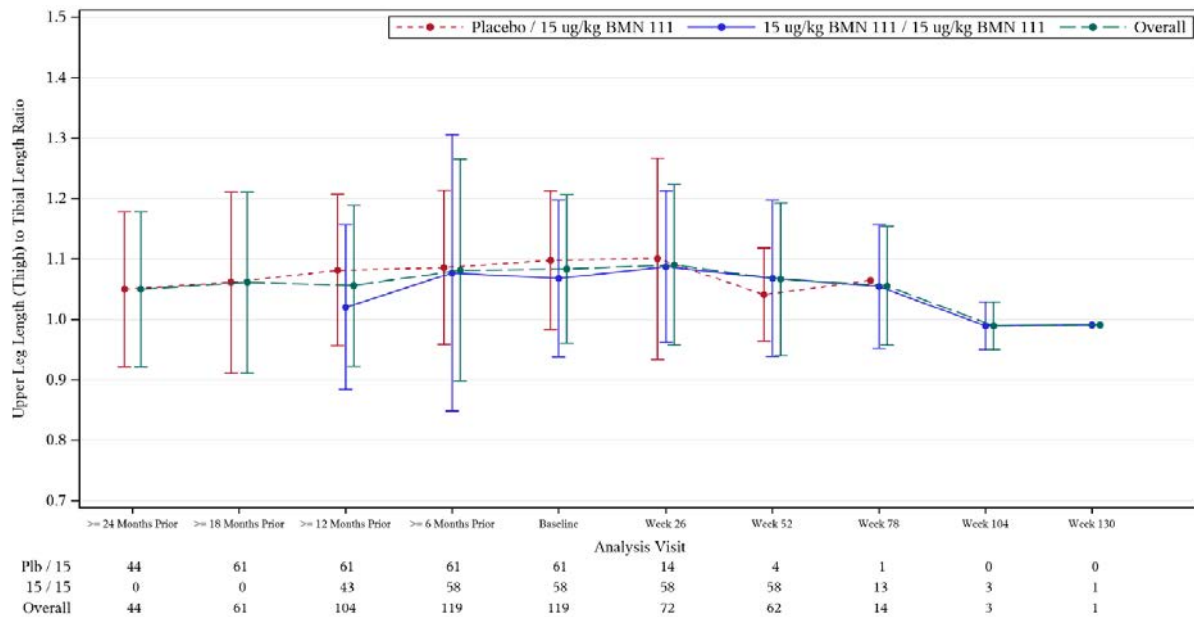


Abbildung 34: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020

Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen

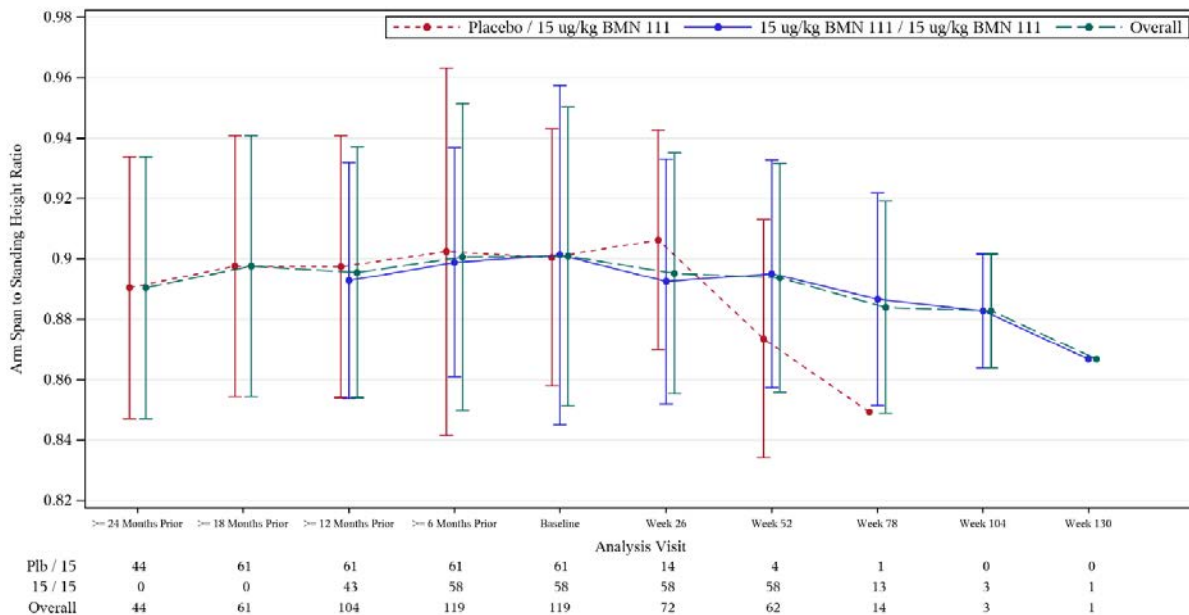


Abbildung 35: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen (\pm Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 301/302, Datenschnitt Studie 302: 16.01.2020

I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Vosoritid muss von einem Arzt begonnen und geleitet werden, der angemessen im Management solcher Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien qualifiziert ist. Die tägliche Gabe erfolgt dann durch geschulte Betreuungspersonen (z.B. Eltern). Es ist wichtig, die Behandlung bei Kindern so früh wie möglich zu beginnen.

Art der Anwendung

Vosoritid ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Vor der Injektion muss eine medizinische Fachkraft:

- Pflegepersonen in die Zubereitung und die subkutane Injektion dieses Arzneimittels einweisen.*
- Pflegepersonen und Patienten darin schulen, die Anzeichen und Symptome eines verminderten Blutdrucks zu erkennen.*
- Pflegepersonen und Patienten informieren, was bei einer symptomatischen Blutdrucksenkung zu tun ist.*

Patienten und Pflegepersonen sollten angewiesen werden, die Stellen für die subkutanen Injektionen regelmäßig zu wechseln. Zu den empfohlenen Injektionsstellen am Körper gehören der zentrale Bereich auf der Vorderseite der Oberschenkel, der untere Teil des Bauchs mit Ausnahme von einem Bereich von 5 cm direkt um den Bauchnabel, der obere Teil des Gesäßes und die Rückseite der Oberarme. Dieselbe Injektionsstelle sollte nicht zwei Tage nacheinander verwendet werden. Vosoritid darf nicht an Stellen injiziert werden, die gerötet, geschwollen oder verhärtet sind.

Die Patienten sollten zum Injektionszeitpunkt ausreichend getrunken haben. Es wird empfohlen, dass Patienten etwa 30 Minuten vor der Injektion einen kleinen Imbiss zu sich nehmen und ein Glas Flüssigkeit (z. B. Wasser, Milch oder Saft) trinken. So wird die Wahrscheinlichkeit verringert, dass Anzeichen und Symptome einer möglichen Blutdrucksenkung (Schwindelgefühl, Ermüdung und/oder Übelkeit) auftreten.

Falls möglich, sollte dieses Arzneimittel jeden Tag etwa zur selben Zeit injiziert werden. Vosoritid ist eine klare, farblose bis gelbe Flüssigkeit. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder Partikel enthält.

Jede Durchstechflasche und jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die zu verabreichende Menge von Vosoritid bei der empfohlenen Dosis hängt vom Körpergewicht des Patienten und der Vosoritid-Konzentration ab.

Vosoritid muss langsam unter die Haut gespritzt werden (subkutane Injektion). Es darf nicht in eine Vene gespritzt werden.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte beendet werden, sobald bestätigt ist, dass kein weiteres Wachstumspotenzial mehr besteht. Dies zeigt sich durch eine Wachstumsgeschwindigkeit von $< 1,5$ cm/Jahr und dem Schließen der Epiphysen.

Die Patienten müssen regelmäßig alle 3 bis 6 Monate überwacht und untersucht werden, um das Körpergewicht, das Wachstum und die körperliche Entwicklung zu überprüfen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Literatur.....	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACH	Achondroplasie
BSC	Best supportive Care
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Achondroplasie (ACH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Vosoritid angewendet bei Patientinnen und Patienten mit ACH ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose ACH sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Behandlungsalternativen, die der Ursache des Kleinwuchses und der Disproportionalität entgegenwirken sowie den damit einhergehenden Komplikationen wie z. B. chronische Schmerzen und lebenslang erforderliche orthopädische und chirurgische Korrekturen, die die Lebensqualität der Betroffenen einschränken.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Personenzahl)
1	Bevölkerung im Alter von 2 bis 18 Jahren (2022)	13 471 600 (13 418 000– 13 525 600)
2	Prävalenz der ACH bei Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren (3,72 [3,14–4,39] ^a pro 100 000 Geburten)	501 (421–594)
3	Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind (Verringerung der Anzahl aus Schritt 2 um 11,21 %)	445 (374–527) ^b
4	Berücksichtigung der Mortalität (Verringerung der Anzahl aus Schritt 3 um 0,85 % ^c)	441 (371–523)
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (88,2 %)	389 (327–461)

a. 95 %-Konfidenzintervall
 b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU in Modul 3 A; gerundet
 c. gerundet
 ACH: Achondroplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Bevölkerung im Alter von 2 bis 18 Jahren (2022)

Auf Basis der Angaben zum Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [1] bezieht der pU zunächst alle Kinder ab einem Alter von 2 Jahren in seine Berechnung ein. Als obere Grenze wählt er ein Alter von 18 Jahren, da in diesem Alter die meisten Jugendlichen ausgewachsen seien [2,3]. Die auf diesen Altersgrenzen basierende Bevölkerungszahl stützt sich auf Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren für den Stichtag 31.12.2022 [4]. Davon ausgehend rechnet der pU bei einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante G2-L2-W2) mit einer Anzahl von 13 471 600, bei einem Bevölkerungsmilieu (Variante G1-L1-W1) mit 13 418 000 und bei einem Bevölkerungsmilieu (Variante G3-L3-W3) mit 13 525 600 Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren.

Schritt 2: Prävalenz der ACH bei Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren

Der pU entnimmt Angaben zur Prävalenz aus einer europäischen Studie von Coi et al. [5], die auf den Daten zu kongenitalen Anomalien und Chromosomenaberrationen sowie verschiedenen genetischen Syndromen aus 17 europäischen Ländern basiert. In der Studie wurden in den Jahren von 1991 bis 2015 auf ca. 11,4 Millionen Geburten insgesamt 434 Fälle von ACH identifiziert und auf dieser Grundlage eine Prävalenz von 3,72 pro 100 000 Geburten angegeben (95 %-KI: [3,14; 4,39]) [5].

Den Punktschätzer sowie das Konfidenzintervall der Prävalenz überträgt der pU auf die 3 verschiedenen Varianten zur Bevölkerungszahl (Schritt 1) und weist als Ergebnis 501 (421 bis 594) Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von 2 bis 18 Jahren im Jahr 2022 in Deutschland aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Gemäß Fachinformation wird Vosoritid bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind [1]. Daher verringert der pU die aus Schritt 2 resultierende Anzahl um die Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen bereits geschlossen sein dürften. Der pU operationalisiert den Zeitpunkt, zu dem sich die Epiphysen schließen über den Zeitpunkt, zu dem das Wachstum bezogen auf die Körpergröße abgeschlossen ist. Hierzu zieht der pU 2 Publikationen heran, in denen u. a. das Alter, in dem Patientinnen und Patienten mit ACH die Körpergröße erreichen, bei der das Wachstum abgeschlossen ist, untersucht wurde [2,3].

In der Kohortenstudie von del Pino et al. [2] (2020) wurde das Wachstum von 27 Patientinnen und Patienten mit ACH von der Geburt bis in das Erwachsenenalter untersucht. Dabei wurden Patientinnen und Patienten eines Krankenhauses in Argentinien eingeschlossen, für die u. a. mindestens 1 Datenerhebung pro Jahr bis in das Erwachsenenalter vorlag. Ausgeschlossen wurden u. a. Frühgeborene (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche), Patientinnen und

Patienten mit Komorbiditäten, die das Wachstum beeinflussen sowie Patientinnen und Patienten mit Wirbelsäulenversteifung oder einer chirurgischen Beinverlängerung. Die männlichen Studienteilnehmer (N = 10) waren im Durchschnitt in einem Alter von 17,7 Jahren ausgewachsen, die weiblichen Studienteilnehmerinnen (N = 17) in einem Alter von durchschnittlich 16,4 Jahren.

In der multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie von Hoover-Fong et al. [3] wurden u. a. Daten zur Entwicklung der Körpergröße von allen verfügbaren Patientinnen und Patienten mit ACH aus den Jahren 1957 bis 2017 in 4 US-amerikanischen spezialisierten Zentren gesammelt. In einer Teilauswertung zur Entwicklung der Körpergröße in einem Alter ab 2 bis 18 Jahren wurden Daten von 549 männlichen und 502 oder 503 (abweichende Angaben in der Publikation) weiblichen Studienteilnehmenden ausgewertet. Die Ergebnisse sind dort als Perzentile grafisch in Abbildungen dargestellt. Diese deuten auf ein ähnliches Alter hin wie von del Pino et al. [2] berichtet (siehe oben), in dem Patientinnen und Patienten mit ACH ausgewachsen zu sein scheinen.

Insbesondere auf Grundlage der Daten von del Pino et al. [2] nimmt der pU an, dass sich die Epiphysen durchschnittlich bei Jungen im Alter von 17,7 Jahren und bei Mädchen im Alter von 16,4 Jahren schließen. Daraus leitet der pU für die männliche Patientengruppe ab, dass 30 % im Alter von 17 Jahren und alle 18-Jährigen von der Patientenzahl aus Schritt 2 abzuziehen sind. Analog seien 60 % der weiblichen Patientengruppe im Alter von 16 Jahren und alle 17- und 18-Jährigen von der Patientenzahl aus Schritt 2 abzuziehen [6]. Übertragen auf die Daten der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren (Variante G2-L2-W2) [4] ergibt sich ein Anteil von 14,97 % der weiblichen und 7,65 % der männlichen Jugendlichen in der Altersgruppe der 2- bis 18-Jährigen und von denen der pU annimmt, dass sie bereits ausgewachsen seien. Diese beiden Angaben gewichtet der pU nach dem Geschlechterverhältnis unter den 2- bis 18-Jährigen [4] und verringert die Anzahl aus Schritt 2 um insgesamt 11,21 %.

Infolgedessen ergibt sich eine Anzahl von 445 (374 bis 527) Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von 2 bis 18 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

Schritt 4: Berücksichtigung der Mortalität

Der pU zieht eine Übersichtsarbeit von Stender et al. [7] heran, bei der epidemiologische Kennzahlen zur ACH ermittelt wurden. Auf Basis von 4 Studien aus den USA mit Daten aus den Jahren 1985 bis 2015 zu 106 bis 855 Studienteilnehmenden berichten Stender et al. Spannen zur Mortalität von Patientinnen und Patienten mit ACH für 3 verschiedene Altersgruppen und jeweils pro 100 Personennjahre [7]. Der pU bildet für jede Altersgruppe den ungewichteten Mittelwert:

- 0- bis 2-Jährige: 4 bis 7,8 (Mittelwert: 5,9)
- 3- bis 12-Jährige: 0,1 bis 1,1 (Mittelwert: 0,6)
- 12- bis 18-Jährige: 0,3 bis 0,4 (Mittelwert: 0,35)

Die Mittelwerte überträgt der pU jeweils erneut auf die vorausberechnete Bevölkerungszahl gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren (Variante G2-L2-W2), wobei er die Mortalitätsrate der 0- bis 2-Jährigen auf die Bevölkerung im Alter von 2 Jahren überträgt. Auf dieser Basis ergibt sich ein nach dem Geschlechterverhältnis der Bevölkerung gewichteter Anteilswert in Höhe von ca. 0,85 % für bereits verstorbene Patientinnen und Patienten. Übertragen auf die Patientenzahl in Schritt 3, verringert sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf 441 (371 bis 523).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU setzt einen erwartenden GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,2 % an und verweist dabei auf die Daten des Gesundheitswesens (2022) des Bundesministeriums für Gesundheit [8]. Er ermittelt so eine Anzahl von 389 (327 bis 461) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Limitationen und Unsicherheiten vor, sodass die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der unteren Grenze tendenziell überschätzt erscheint. Die wesentlichen Gründe werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Prävalenz der ACH

Der pU stützt sich im 2. Schritt auf die Angabe zur allgemeinen Prävalenz der ACH von 3,72 [95 %-KI: 3,14–4,39] pro 100 000 Geburten aus der Studie von Coi et al. [5]. Es ist darauf hinzuweisen, dass der zitierten Publikation zufolge unter den 434 ACH-Fällen auch pränatal diagnostizierte Fälle waren, bei denen die Schwangerschaft aufgrund erkannter schwerwiegender Anomalien abgebrochen wurde (ca. 18,9 %) [5]. Bei der ebenfalls in der Studie von Coi et al. genannten Prävalenzrate von 3,05 Fällen (95 %-KI: [2,62; 3,55]) pro 100 000 Geburten [5] scheinen die Schwangerschaftsabbrüche und fetalen Todesfälle hingegen nicht mit eingegangen zu sein. Unter der Annahme, dass die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche durch die Verfügbarkeit von Vosoritid abnehmen kann [9], ist das Heranziehen der Prävalenzrate der ACH von 3,72 (95 %-KI: [3,14; 4,39]) pro 100 000 Geburten für die obere Grenze der Zielpopulation von Vosoritid nachvollziehbar. Für die untere Grenze kann das Heranziehen dieser Prävalenzrate jedoch zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Der pU zieht Ergebnisse aus der Studie von del Pino et al. heran [2]. Das monozentrische Studiendesign (1 Krankenhaus in Argentinien) und die geringe Anzahl an Studienteilnehmenden an der Teilauswertung (N = 27) schränken die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ein. Dies führt zu Unsicherheit. Es ist jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse der multizentrischen US-amerikanischen Studie von Hoover-Fong et al. [3] auf ein ähnliches Alter deuten, in dem das Wachstum mit Bezug auf die Körpergröße abgeschlossen ist bzw. davon ausgegangen werden kann, dass die Epiphysen geschlossen sind.

Des Weiteren ist anzumerken, dass in der Studie von del Pino et al. [2] zum Alter, in dem das Wachstum mit Bezug auf die Körpergröße abgeschlossen ist, nur der Mittelwert berichtet wird. Auf dieser Basis ergibt sich, wie vom pU angegeben, ein Anteil von 70 % der 18-Jährigen (männlich) bzw. 40 % der 17-Jährigen (weiblich) für die Zielpopulation. Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit, da unklar ist, ob sich wirklich bei 70 % der 18-Jährigen bzw. 40 % der 17-Jährigen die Epiphysen zu diesem Zeitpunkt und nicht zu einem anderen Alter schließen.

Einordnung zum vorherigen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet

Im Dossier zu Vosoritid aus dem Jahr 2021 im gleichen Anwendungsgebiet wurde eine Anzahl von 402 (338 bis 477) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben [10]. Diese Angabe wurde im zugehörigen Verfahren als tendenzielle Überschätzung [11,12] bewertet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung waren

- eine tendenzielle Überschätzung der auf Geburten bezogenen Häufigkeit der ACH sowie
- Annahmen des pU zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen sich die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen haben (u. a. fragliche Übertragbarkeit von Angaben zum üblichen Skelettwachstum bei US-amerikanischen Kindern auf Patientinnen und Patienten mit ACH).

Auf die im jetzigen Verfahren vom pU angegebene Anzahl von 389 (327 bis 461) Patientinnen und Patienten trifft der erstgenannte Kritikpunkt für die untere Grenze weiterhin zu. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der ACH bei Lebendgeborenen kann allerdings auch in der gegenwärtigen Versorgungssituation die Prävalenz und damit die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ACH in der unteren Grenze niedriger liegen. Bezüglich des zweitgenannten Kritikpunktes zum vorherigen Verfahren hat der pU für die jetzige Schätzung ein anderes Vorgehen gewählt: Die Schätzung von Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, operationalisiert er nun anhand von Patientinnen und Patienten mit ACH. Dieses Vorgehen ist im Vergleich zum damaligen Verfahren grundsätzlich vorzuziehen. Des Weiteren ist anzumerken, dass der pU nun die höhere Mortalität unter Patientinnen und Patienten mit ACH im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung berücksichtigt.

Insgesamt ist die vom pU im jetzigen Verfahren vorgelegte Spanne daher aus methodischer Sicht vorzuziehen, wobei die oben beschriebenen Unsicherheiten (siehe insbesondere zu Schritt 3) zu berücksichtigen sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU liefert für Patientinnen und Patienten mit ACH ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Teilpopulationen (Unterteilung in Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren und 5 bis 18 Jahren). Diese Angaben werden jedoch nicht kommentiert, da – abweichend von den Angaben des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zur Berechnung der Prävalenz der ACH im Alter von 2 bis 18 Jahren im Jahr 2022 (Schritt 2) gibt der pU auch die Entwicklung der Prävalenz für die kommenden 5 Jahre (2023 bis 2027) an. Ausgehend von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante G2-L2-W2) nimmt die Prävalenz der ACH laut pU geringfügig zu (Anstieg der Fallzahl von 507 im Jahr 2023 auf 518 im Jahr 2027).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Vosoritid	Patientinnen und Patienten mit ACH ^b ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	389 (327–461)	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ACH der unteren Grenze ist tendenziell überschätzt. Der wesentliche Grund hierfür ist, dass die Patientenzahlen bei einer Berücksichtigung der Prävalenz der ACH auf Basis von ausschließlich Lebendgeborenen niedriger liegen können.
a. Angaben des pU b. Die Diagnose ACH sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. ACH: Achondroplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Der pU gibt an, dass die Kosten für BSC einer Behandlung ohne Vosoritid entsprechen und gibt ausschließlich im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Kosten für die Wachstumskontrolle (1- bis 2-mal im Jahr) an. Für BSC sind die Kosten jedoch patientenindividuell unterschiedlich. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Vosoritid entsprechen der Fachinformation [1]. Vosoritid wird täglich verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Vosoritid entsprechen der Fachinformation [1]. Der Verbrauch richtet sich nach dem Körpergewicht und die übliche Dosis beträgt 15 µg/kg Körpergewicht [1]. Die Fachinformation beinhaltet außerdem eine Tabelle mit verschiedenen Dosierstärken in Abhängigkeit vom Körpergewicht [1]. Dieser zufolge liegt die tägliche Einzeldosis von Vosoritid zwischen 0,24 mg (bei 10 bis 11 kg Körpergewicht) und 0,8 mg (bei ≥ 90 kg Körpergewicht). Aufgrund der verfügbaren Wirkstärken (0,4 mg, 0,56 mg und 1,2 mg pro Durchstechflasche) wird unabhängig von der konkreten Zieldosis pro Behandlungstag inklusive etwaigem Verwurf 1 Durchstechflasche verbraucht. Da sich die Packungskosten der unterschiedlichen Wirkstärken nicht unterscheiden, ergeben sich somit unabhängig vom Körpergewicht die gleichen Kosten.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 überein.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Vosoritid berücksichtigt der pU verschiedene Leistungen auf Grundlage der Fachinformation.

Er berücksichtigt Wachstumskontrollen, die laut Fachinformation [1] alle 3 bis 6 Monate stattfinden müssen und setzt dafür Zuschläge zur Versichertenpauschale gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an (Ziffern 04220, 04221 und 04222). Hierbei ist unklar, ob diese Leistungen regelhaft bei allen Patientinnen und Patienten mit ACH anfallen oder direkt mit der Anwendung von Vosoritid im Zusammenhang stehen.

Zudem berücksichtigt der pU die Schulung der Patientinnen und Patienten sowie Pflegepersonen durch eine medizinische Fachkraft [1]. Dafür zieht er die EBM-Ziffer 04230 heran (Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist: 14,71 € je vollendete 10 Minuten) und geht von einer 2-stündigen Schulung aus. Unter der Annahme des pU, dass eine 1-malige Schulung ausreichend ist, entstehen nur Kosten zu Beginn der Behandlung, die im Rahmen der Dauertherapie nicht anzusetzen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Vosoritid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 216 263,73 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Eine der vom pU berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist im Rahmen der Dauertherapie nicht anzusetzen und bei der anderen ist unklar, ob sie direkt mit der Anwendung von Vosoritid im Zusammenhang steht (siehe Abschnitt II 2.4).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU Kosten für eine Versorgung ohne Vosoritid an. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Vosoritid	Patientinnen und Patienten mit ACH ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	216 004,45	259,28	0	216 263,73	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt mit Bezug auf die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verschiedene Leistungen auf Grundlage der Fachinformation [1]. Eine davon ist im Rahmen der Dauertherapie nicht anzusetzen und bei der anderen ist unklar, ob sie direkt mit der Anwendung von Vosoritid im Zusammenhang steht.
BSC		0	41,38	0	41,38	Der pU gibt Kosten für eine Versorgung ohne Vosoritid an. Bei BSC sind die Kosten jedoch patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU ACH: Achondroplasie; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass durch die Seltenheit der Erkrankung der Anteil der Patientinnen und Patienten, die an Studien teilnehmen, Bedeutung für die Bestimmung der Zielpopulation hat, da diese nicht gleichzeitig für die Behandlung mit Vosoritid infrage kommen. Der pU nimmt auf Basis einer Expertenmeinung an, dass insgesamt etwa 10 Patientinnen und Patienten für die nächsten Jahre in anderen Studien verbleiben und daher nicht mit Vosoritid behandelt werden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. BioMarin. Fachinformation. VOXZOGO 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 26.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023512>.
2. Del Pino M, Fano V, Adamo P. Growth in achondroplasia, from birth to adulthood, analysed by the JPA-2 model. J Pediatr Endocrinol Metab 2020; 33(12): 1589-1595. <https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2020-0298>.
3. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 522. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-02141-4>.
4. Statistisches Bundesamt. Genesis online. Statistische Tabellen. 12421-0002 Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1693436346858&code=12421#abreadcrumb>.
5. Coi A, Santoro M, Garne E et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. Am J Med Genet A 2019; 179(9): 1791-1798. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.61289>.
6. BioMarin. Vosoritid für die Behandlung der Achondroplasie. Berechnung der Größe der Zielpopulation. Excel Datei. 2021.
7. Stender M, Pimenta JM, Cheung M et al. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. Bone 2022; 162: 116472. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2022.116472>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 26.09.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/user_upload/230223_BMG_DdG_W_2022.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vosoritid. 2022.
10. BioMarin International. Vosoritid (VOXZOGO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/745/#dossier>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vosoritid (Achondroplasie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-29_vosoritid_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Vosoritid (Achondroplasie, ≥ 2 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 13.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8358/2022-03-18_AM-RL-XII_Vosoritid_D-737_TrG.pdf.