



# 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

Vom 18. März 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss .....	16
6.	Anhang .....	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>34</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Nutzenbewertung .....	34
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>35</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	42

5.1	Stellungnahme der BioMarin International Limited .....	42
5.2	Stellungnahme von Prof. Dr. Klaus Mohnike, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Kinderklinik .....	85
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger; Zentrum für psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf .....	93
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.) .....	101
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Tilman Rohrer, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes .....	110
5.6	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH .....	122
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	127
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>132</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	132

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vosoritid ist der 1. Oktober 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. Oktober 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Vosoritid zur Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-29) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Vosoritid nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vosoritid (Voxzogo) gemäß Fachinformation**

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vosoritid wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Begründung:**

Für die Nutzenbewertung von Vosoritid zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien BMN 111-301 und -302 (Extensionsstudie der Studie 301), BMN 111-202 und -205 (Extensionsstudie der Studie 202) und die Ergebnisse von 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 heran.

Die unkontrollierte Phase-II-Dosiseskalierungsstudie BMN 111-202 und deren Extensionsstudie -205 untersuchte die Gabe von Vosoritid in Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 15 Jahren. Da eine vergleichende Studie mit Vosoritid vorliegt, wird die einarmige Studie 202 und die zugehörige Extensionsstudie 205 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die vorgelegten Ergebnisse der 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 der Altersgruppe bis 5 Jahre werden für die Nutzenbewertung ergänzend betrachtet. Vor dem Hintergrund, dass es sich vorliegend nur um eine kleine Patientenzahl handelt und keine vergleichenden Daten vorliegen, kann auf Basis der Ergebnisse kein Rückschluss auf den Zusatznutzen von Vosoritid erfolgen.

#### **Studie BMN 111-301 (301) und Extensionsstudie BMN 111-302(302)**

Die doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie 301, untersuchte die Gabe von entweder Vosoritid oder Placebo bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 bis 17 Jahren, die nach genetischer Testung eine nachgewiesene Achondroplasie (ACH) vorwiesen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war darüber hinaus, dass die Kinder und Jugendlichen zuvor mindestens 6 Monate an der Beobachtungsstudie BMN 111-901 teilnahmen.

Nach einer 30-tägigen Screeningphase erfolgte die Zuteilung von 121 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme 15 µg/kg Vosoritid und Placebo jeweils als tägliche subkutane Injektion über 52 Wochen, stratifiziert für die Merkmale „Geschlecht“ (männlich oder weiblich) und „Pubertäre Entwicklung“ (Tanner-Stadium I oder Stadium > I). Nachfolgend schloss sich eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase an, sofern die Kinder und Jugendlichen nicht in die Extensionsstudie BMN 111-302 übergangen bzw. eine Teilnahme erst nach mehr als 4 Wochen erfolgte (nach der letzten Dosis des Studienmedikaments).

In der Studie 301 waren die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn im Median 7,8 Jahre im Vosoritid- und 9,3 Jahre im Kontroll-Arm alt. Die jüngste Person war 5 Jahre und die älteste knapp 15 Jahre alt. Die Stehhöhe der Kinder und Jugendlichen betrug im Median ca. 99 cm im Vosoritid- und ca. 105 cm im Kontroll-Arm. Insgesamt waren die Patientencharakteristika in den Studienarmen vergleichbar. Fast alle Kinder und Jugendliche erhielten eine Begleitmedikation (über 90 %; u.a. Vitamine, Antiphlogistika und Antirheumatika, Analgetika und systemische Antibiotika). Bis auf zwei Patientinnen und Patienten im Vosoritid-Arm, die die Studie abbrachen, wurden alle Kinder und Jugendliche ein Jahr behandelt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als gering eingeschätzt. Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 301 die Wachstumsgeschwindigkeit untersucht. Darüber hinaus liegen patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Optional konnten die Kinder und Jugendlichen nach Beendigung der Studie 301 in die einarmige Extensionsstudie 302 übergehen. Bis auf 2 Patientinnen und Patienten wechselten auch alle in die Studie 302 und wurden nachfolgend mit Vosoritid behandelt. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnitts vom 2. November 2020 betrug die mediane Behandlungsdauer aller Studienteilnehmenden 743 Tage (841 Tage in der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe<sup>2</sup> und 481 Tage in der Placebo/Vosoritid<sup>3</sup>-Gruppe).

## **Ergebnisse der Studie 301**

### **Mortalität**

Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.

### **Morbidität**

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des primären Endpunktes „Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)“, die Körpergröße (z-Score) sowie die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ vor.

#### *Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit*

Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz ( $\neq 0$ ) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.

Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.

Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.

---

<sup>2</sup> Vosoritid/Vosoritid-Gruppe: Kinder und Jugendliche, die in der Studie 301 Vosoritid und in der nachfolgenden Extensionsstudie 302 weiterhin Vosoritid erhielten.

<sup>3</sup> Placebo/Vosoritid-Gruppe: Kinder und Jugendliche, die in der Studie 301 Placebo und in der nachfolgenden Extensionsstudie 302 Vosoritid erhielten.

Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### *Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen*

Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen<sup>4</sup>“ werden nicht *per se* als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.

Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Child Behavior Checklist (CBCL)*

Bei den CBCL handelt es sich um elternberichtete Fragebögen zur Erfassung von Verhaltenssymptomen und emotionalen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen. Es existieren zwei Versionen der CBCL: für Kinder im Alter von 18 Monaten bis ≤ 5 Jahren und für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis ≤ 17 Jahren.

Es liegen in der Studie 301 nur wenige Baseline-Werte für den CBCL vor. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.

#### Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Erhebung der Lebensqualität die Ergebnisse der Messinstrumente PedsQL, QoLISSY und WeeFIM aus der Studie 301 vor.

#### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Der PedsQL ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches 23 Items aus vier Dimensionen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) umfasst. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Es kamen vorliegend die altersgerechten, selbst- und fremdberichteten Versionen für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahre, 8 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre zum Einsatz, wobei die Version für die Altersgruppe 5 bis 7 Jahre ausschließlich fremdberichtet erhoben wurde. Die Fremdeinschätzung erfolgte durch die Eltern/Betreuungspersonen. Der Bezugszeitraum beträgt einen Monat.

Die Ergebnisse der selbstberichteten PedsQL-Version (Kinder ab 8 Jahren) zeigen in der Studie 301 bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Separate Auswertungen zu der fremdberichteten Version für die 5- bis 7-jährigen Kinder legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

#### *Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire (QoLISSY)*

Beim Fragebogen QoLISSY handelt es sich um ein Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs, für das eine Version zur direkten Befragung von Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 8 bis 12 Jahren

---

<sup>4</sup> Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge sowie Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe.

und von 13 bis 18 Jahren sowie eine Version zur Befragung der Eltern von betroffenen Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 4 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren existiert. Die Versionen enthalten drei Hauptdomänen (physische, emotionale und soziale), aus denen sich ein Gesamtwert bilden lässt, sowie drei weitere Domänen zur Bewältigung, Überzeugung und Behandlung. Die Elternversion umfasst darüber hinaus eine Domäne zur Zukunft des Kindes sowie eine Domäne zum Einfluss der Erkrankung auf die Eltern. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Der Fragebogen wurde während des Screenings sowie in Woche 26 und 52 erhoben.

In der Studie 301 zeigen die Ergebnisse des selbstberichteten Lebensqualitätsfragebogens QoLISSY (Kinder ab 8 Jahren) bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Separate Auswertungen zu der fremdberichteten Version für die 5- bis 7-jährigen Kinder legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

#### *Functional Independence Measure for Children (WeeFIM)*

Das Instrument WeeFIM wurde entwickelt, um funktionale Unabhängigkeit von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren fremdberichtet zu messen. Da eine separate Auswertung für die Altersgruppe 5 bis 7 Jahre im Dossier nicht vorliegt und die Validität für ältere Kinder und Jugendliche nicht belegt ist, wird der WeeFIM für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### Nebenwirkungen

Es traten in der Studie 301 nur wenige schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), bzw. Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Die Ergebnisse der Studie 301 sind dabei nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *UE von besonderem Interesse*

Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie 301 „Reaktion an der Einstichstelle“, „Überempfindlichkeit“, „Hypotension“, „Frakturen“, „Änderung der Herzfrequenz“, „Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose“, „Verrutschte Oberschenkelphyse“ und „Algorithmische Anaphylaxie“ erfasst. Hinsichtlich des Endpunktes „Überempfindlichkeit“ zeigen sich statistisch signifikant mehr Ereignisse im Vosoritid-Arm. Für alle anderen UE von besonderem Interesse waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, es traten keine Ereignisse auf oder es liegen keine Daten vor.



## Ergebnisse der Studie 302

Die Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudie 302<sup>5</sup> werden im Folgenden ergänzend beschrieben: Die Ergebnisse zeigen, dass die Stehhöhe (z-Score) sowie die Wachstumsgeschwindigkeit bei der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe bis Woche 104 und bei der Placebo/Vosoritid-Gruppe bis Woche 52 jeweils im Vergleich zu Baseline zunimmt. Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment nimmt bei der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe bis Woche 104 und bei der Placebo/Vosoritid-Gruppe bis Woche 52 jeweils im Vergleich zu Baseline leicht ab. Für das „Verhältnis der Körperproportionen“<sup>4</sup> sowie für die Lebensqualität liegen keine Daten vor. Insgesamt traten in der Studie 302 nur wenige schwere oder schwerwiegende UE, bzw. Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

## Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie 301 zugrunde, die die Gabe von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie zwischen 5 bis 17 Jahren über 52 Wochen untersuchte. Ergänzend wurden die Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudie 302 beschrieben. Aus der Studie 301 liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Studie 301 zeigt sich ausschließlich ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid. Dabei liegt jedoch keine Verbesserung bezüglich der ergänzend dargestellten Endpunkte zur Disproportionalität der Körperproportionen vor. Diese Endpunkte werden zwar nicht *per se* als patientenrelevant erachtet, werden jedoch laut der klinischen Experten zur Einschätzung des Wachstumsverlaufs verwendet. Die durch die Achondroplasie entstehende Disproportionalität der Körperproportionen führt auch zu funktionellen Einschränkungen der Patientinnen und Patienten – insbesondere im späteren Lebensalter.

Es wurden in der Studie 301 keine weiteren patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) erhoben. In der Gesamtschau ist somit die Interpretierbarkeit des positiven Ergebnisses hinsichtlich der zunehmenden Körpergröße (z-Score) erschwert.

Zusammengenommen ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt

---

<sup>5</sup> Datenschnitt vom 2. November 2020.

der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. In die Studie 301 wurden jedoch nur Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 5 und 17 Jahren eingeschlossen. Die Zulassung für die jüngeren Kinder (2 bis 5 Jahre) basiert auch auf vorläufigen Ergebnissen von 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 der Altersgruppe bis 5 Jahre (Datenschnitt 12. September 2019). Aus dem EPAR<sup>6</sup> geht hervor, dass auch aufgrund der der Achondroplasie zugrundeliegenden genetischen Veränderung, die alle Patientinnen und Patienten unabhängig des Alters betrifft, davon ausgegangen werde, dass für die Kinder von 2 bis 5 Jahren ähnliche Effekte wie bei den älteren Kindern zu erwarten seien. Darüber hinaus wird seitens der EMA davon ausgegangen, dass durch eine frühzeitige Behandlung mit Vosoritid noch stärkere Effekte erzielt werden können. Dessen unbenommen wird der pharmazeutische Unternehmer durch die EMA beauftragt die vollständigen Daten der Studie 206 und der zugehörigen Extensionsstudie 208 nach Beendigung einzureichen.

Aus der Studie 301 liegen Daten über eine 52-wöchige- und aus der ergänzend beschriebenen Extensionsstudie 302 über eine 24-monatige-Behandlung mit Vosoritid vor. Vor dem Hintergrund, dass eine mehrjährige Behandlung der Kinder und Jugendlichen nötig ist, ist auf Basis dieser Daten eine abschließende Aussage über die Nachhaltigkeit der Effekte und das Sicherheitsprofil nicht möglich.

Zusätzlich liegen für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren keine Daten vor, die einen Rückschluss auf den Zusatznutzen von Vosoritid bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren ermöglichen. Bei den Daten der 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 dieser Altersgruppe handelt es sich nur um eine kleine Patientenzahl und es liegen keine vergleichenden Daten vor. Die vollständigen Ergebnisse der Studie 206 und der zugehörigen Extensionsstudie 208 stehen noch aus.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voxzogo mit dem Wirkstoff Vosoritid lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind“. Voxzogo wurde als Orphan Drug zugelassen.

Für die Nutzenbewertung von Vosoritid wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie 301 und ergänzend die einarmige Extensionsstudie 302 berücksichtigt. Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

---

<sup>6</sup> European Medicines Agency (EMA): European public assessment report (EPAR) zu Vosoritid vom 24. Juni 2021 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxzogo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxzogo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [online Zugriff am 22. Februar 2022]

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen keine Daten vor. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Daten der über 5-jährigen Kinder und Jugendlichen auf die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren übertragbar sind.

In der Gesamtschau zeigt sich in der Studie 301 ein Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber Placebo. Insgesamt ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 340 bis 480 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell überschätzt angesehen, da Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutische Unternehmer ermittelten Geburten-bezogenen Häufigkeit der Achondroplasie sowie der Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen sich die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen haben, bestehen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vosoritid darf nur durch in der Therapie mit Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vosoritid	Kinder ≥ 2 Jahre			
	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
	Patientinnen/Patienten zwischen 17 bis < 18 Jahre			
	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungsspanne in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit 2 Jahren = 14,1 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 17 bis < 18 Jahre = 67,0 kg).<sup>7</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid	Kinder ≥ 2 Jahre				
	0,35 ml = 0,28 mg	0,28 mg	1 x 0,40 mg	365	365 x 0,40 mg
	Patientinnen/Patienten zwischen 17 bis < 18 Jahre				
	0,35 ml = 0,70 mg	0,70 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg

<sup>7</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid 0,4 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €
Vosoritid 1,2 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. März 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4.    Verfahrensablauf**

Am 1. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vosoritid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Januar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 statt.

Es wurden zwei Amendments zur Nutzenbewertung mit ergänzenden Bewertungen am 23. Februar 2022 und am 2. März 2022 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Februar 2022 1. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. 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,  $\geq 2$  Jahre)

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 05.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vosoritid wie folgt ergänzt:**



## Vosoritid

Beschluss vom: 18. März 2022  
In Kraft getreten am: 18. März 2022  
BANz AT 22.04.2022 B2

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2021):

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

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## 1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Vosoritid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

### Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Vosoritid:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil bei „Körpergröße (z-Score)“.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Januar 2022) und der Amendments (vom 23. Februar 2022 und 2. März 2022), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

**Studie BMN 111-301: Vosoritid vs. Placebo bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 bis 17 Jahren**

**Mortalität**

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>					
Es traten keine Todesfälle auf.					

**Morbidität**

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	LS Mean <sup>b,c</sup> [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]
<b>Veränderung der Stehhöhe (z-Score)</b>						
<b>Deutsche Referenzpopulation<sup>a</sup></b>						
Z-Score zu Baseline MW (SD) Median (min; max)	60	-5,69 (1,11) -5,84 (-7,7; -1,4)	61	-5,68 (1,09) -5,51 (-8,4; -3,3)	-	-

Z-Score zu Woche 52 Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	60	-5,39 (1,11) -5,44 (-7,6; -1,3) 0,28 [0,20; 0,35]	61	-5,66 (1,05) -5,59 (-8,1; -3,5) -0,01 [-0,09; 0,07]	0,28 [0,19; 0,37] < 0,0001	k.A.
<b>US-amerikanische Referenzpopulation</b>						
Z-Score zu Baseline MW (SD) Median (min; max)	60	-5,13 (1,11) -5,27 (-7,7; -1,1)	61	-5,14 (1,07) -5,15 (-7,9; -2,7)	-	-
Z-Score zu Woche 52 Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	60	-4,89 (1,09) -4,86 (-7,5; -1,1) 0,27 [0,18; 0,36]	61	-5,14 (1,09) -5,11 (-7,8; -2,8) -0,01 [-0,10; 0,09]	0,28 [0,17; 0,39] < 0,0001	1. 2. 3. 4. Hedge s' g 5. 0,76 [0,39; 1,13]
<b>Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)</b>						
AGV zu Baseline MW (SD) Median (min; max)	60	4,26 (1,53) 4,14 (-0,1; 6,9)	61	4,06 (1,20) 4,13 (1,5; 6,7)	-	-
AGV zu Woche 52 Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	60	5,61 (1,05) 5,75 (2,3; 8,4) 1,71 [1,40; 2,01]	61	3,94 (1,07) 3,97 (1,3; 6,5) 0,13 [-0,18; 0,45]	1,57 [1,22; 1,93] < 0,0001	6. 7. 8. 9. Hedge s' g 10. 1,28 11. [0,89; 1,68]
<b>Verhältnis von Körpersegmenten (ergänzend dargestellt)</b>						
Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment						
Wert zu Baseline MW (SD) Median (min; max)	60	1,98 (0,20) 2,01 (1,3; 2,3)	61	12. 13. 2,01 (0,21) 1,99 (1,5; 2,6)	-	-
Wert zu Woche 52 Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	60	1,95 (0,20) 1,97 (1,3; 2,3) -0,03 [-0,06; 0,00]	61	14. 15. 1,98 (0,18) 1,96 (1,6; 2,4) -0,02 [-0,05; 0,01]	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,5060	16. 17. 18. 19. - 20.
<b>Verhältnis von Körperproportionen (ergänzend dargestellt)</b>						
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge						

<b>Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge</b>						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58		61	21. 22. 1,05 (0,08) k.A. (0,9; 1,3)	-	-
		1,08 (0,14) k.A. (0,8; 1,6)				
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	58		61	23. 24. 1,09 (0,09) k.A. (0,9; 1,3) 0,03 [0,00; 0,06]	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5683	25. 26. 27. 28. - 29.
		1,09 (0,13) k.A. (0,9; 1,5) 0,02 [-0,01; 0,05]				
<b>Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge</b>						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58		61	31. 32. 0,66 (0,05) k.A. (0,5; 0,8)	-	-
		30. 0,65 (0,07) k.A. (0,5; 0,8)				
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	58		61	34. 35. 0,67 (0,05) k.A. (0,5; 0,8) 0,02 [0,00; 0,04]	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,5678	36. 37. 38. 39. - 40.
		33. 0,66 (0,07) k.A. (0,5; 0,8) 0,01 [0,00; 0,03]				
<b>Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe</b>						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58		61	41. 42. 1,08 (0,11) k.A. (0,9; 1,4)	-	-
		1,07 (0,13) k.A. (0,8; 1,5)				
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	58		61	43. 44. 1,10 (0,11) k.A. (0,9; 1,4) 0,03 [0,01; 0,06]	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1949	45. 46. 47. - 48. 49.
		1,07 (0,13) k.A. (0,9; 1,4) 0,01 [-0,01; 0,04]				
<b>Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe</b>						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58		61	51. 52. 0,90 (0,04) k.A. (0,8; 1,0)	-	-
		50. 0,90 (0,06) k.A. (0,8; 1,2)				
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean <sup>c,d</sup> [95%-KI]	58		61	54. 55. 0,90 (0,04) k.A. (0,8; 1,0) 0,00 [0,00; 0,01]	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1226	56. 57. 58. 59. - 60.
		53. 0,90 (0,04) k.A. (0,8; 1,0) 0,00 [-0,01; 0,00]				

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>h</sup>	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	N <sup>h</sup>	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	Effektmaß [95%-KI] p-Wert <sup>l</sup>
<b>PedsQL<sup>f,g</sup> (selbstberichtet)</b>					
<i>Gesamtwert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	28	74,07 (11,87) 74,46 (50,0; 93,5)	35	75,32 (14,98) 73,91 (42,4; 96,7)	-
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i> MW (SD) Median (min; max)	34	75,94 (12,26) 78,81 (45,7; 97,8)	43	71,33 (13,15) 70,65 (47,8; 96,7)	-
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	25	0,85 (13,80) 1,09 (-32,6; 34,8)	33	-2,62 (15,06) 0,00 (-39,8; 22,8)	k.A. 0,3726
<b>QoLISSY<sup>f,g</sup> (selbstberichtet)</b>					
<i>Gesamtwert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	30 <sup>i</sup>	64,59 (17,57) 66,84 (20,5; 92,0)	36	66,40 (16,05) 66,50 (21,2; 90,6)	-
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i> MW (SD) Median (min; max)	36	67,39 (16,41) 69,62 (26,0; 91,3)	44	64,68 (19,14) 67,71 (9,0; 91,3)	-
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	26	4,34 (14,42) 0,69 (-15,8; 41,0)	35	-0,88 (19,02) 1,39 (-63,9; 39,2)	k.A. 0,2461

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>e</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	60	59 (98,3)	61	60 (98,4)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	60	3 (5,0)	61	4 (6,6)	61. k.A. 1,000 <sup>k</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	60	3 (5,0)	61	3 (4,9)	62. k.A. 1,000 <sup>k</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	60	1 (1,7)	61	0 (0)	63. k.A. 0,4959 <sup>k</sup>
<b>UE von besonderem Interesse (Personen mit ≥ 1 Ereignis)</b>					
Reaktion an der Einstichstelle	60	51 (85,0)	61	50 (82,0)	64. k.A. 65. 0,8074 <sup>k</sup>
Überempfindlichkeit	60	16 (26,7)	61	7 (11,5)	66. k.A. 67. 0,0389 <sup>k</sup> 68. AD = 15,2 %
Hypotension	60	8 (13,3)	61	3 (4,9)	69. k.A. 70. 0,1258 <sup>k</sup>
Frakturen	60	1 (1,7)	61	0 (0)	71. k.A. 72. 0,4959 <sup>k</sup>
Änderung der Herzfrequenz	60	0 (0)	61	0 (0)	-
Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose	60	0 (0)	61	0 (0)	-
Verrutschte Oberschenkelphysse	60	0 (0)	61	0 (0)	-

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>e</sup>
Algorithmische Anaphylaxie	60	k. A.	61	k. A.	k. A.
<b>Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm und mehr als ≥ 5 % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen)</b>					
<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>					
Preferred Term					
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>60</b>	<b>54 (90,0)</b>	<b>61</b>	<b>50 (82,0)</b>	-
Reaktion am Verabreichungsort	60	44 (73,3)	61	29 (47,5)	-
Schwellung an der Injektionsstelle	60	23 (38,3)	61	6 (9,8)	-
Urtikaria an der Injektionsstelle	60	8 (13,3)	61	2 (3,3)	-
Blutung an der Injektionsstelle	60	2 (3,3)	61	7 (11,5)	-
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>60</b>	<b>38 (63,3)</b>	<b>61</b>	<b>46 (75,4)</b>	-
Grippe	60	6 (10,0)	61	3 (4,9)	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>60</b>	<b>20 (33,3)</b>	<b>61</b>	<b>24 (39,3)</b>	-
Erbrechen	60	16 (26,7)	61	12 (19,7)	-
Diarrhö	60	6 (10,0)	61	2 (3,3)	-
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>60</b>	<b>16 (26,7)</b>	<b>61</b>	<b>13 (21,3)</b>	-

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>e</sup>
Arthralgie <sup>i</sup>	60	9 (15,0)	61	4 (6,6)	-
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	60	<b>11 (18,3)</b>	61	<b>8 (13,1)</b>	-
Oherschmerzen <sup>j</sup>	60	6 (10,0)	61	3 (4,9)	-
<b>Untersuchungen</b>	60	<b>8 (13,3)</b>	61	<b>3 (4,9)</b>	-
Blutdruck erniedrigt	60	7 (11,7)	61	3 (4,9)	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	60	<b>3 (5,0)</b>	61	<b>8 (13,1)</b>	-
Vitamin-D-Mangel	60	3 (5,0)	61	7 (11,5)	-

- a) Angaben aus Modul 4 – post hoc berechnet.  
b) Gruppenunterschied der Veränderungen.  
c) ANCOVA mit Stratifizierungsstratum und Behandlungsgruppe als fixe Effekte sowie Alter zu Baseline, AGV zu Baseline und Stehhöhe (z-Score) zu Baseline als Kovariaten.  
d) Veränderung Woche 52 zu Baseline.  
e) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
f) PedsQL: Wertebereich zwischen 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren.  
g) Erhoben bei Kindern ab 8 Jahren.  
h) An Studientag 1 waren 37 Kinder aus dem Placebo-Arm und 29 aus dem Vosoritid-Arm  $\geq$  8 Jahre alt. Erlebte ein Kind im Studienverlauf seinen 8. Geburtstag, wurde der selbstberichtete Fragebogen in der nächsten Studienvisite erfasst.  
i) Es ist unklar, warum Ergebnisse für 30 Kinder berichtet werden, wohingegen laut Charakterisierung der Studienpopulation 29 im Studienarm  $\geq$  8 Jahre alt waren.  
j) Preferred Term wurde a priori als ACH-bezogen identifiziert. Alle Ereignisse dieses Preferred Terms werden im Studienbericht der Grunderkrankung ACH zugeordnet.  
k) Post hoc berechnet mit exaktem Test nach Fisher (zweiseitig)  
l) t-Test

Verwendete Abkürzungen:

m) ACH = Achondroplasie; AD = Absolute Differenz; AGV = Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ANCOVA = Kovarianzanalyse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Square; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SMQ = Standard MedDRA Query; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = Preferred Term; QoLISSY = Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus.



## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

ca. 340 – 480 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vosoritid darf nur durch in der Therapie mit Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vosoritid	325 137,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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)**

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz. AT 05.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vosoritid wie folgt ergänzt:

### **Vosoritid**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Vosoritid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind  
Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Vosoritid:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind  
Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil bei „Körpergröße (z-Score)“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Januar 2022) und der Amendments (vom 23. Februar 2022 und 2. März 2022), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
-------------------	---	-----------------

Eräuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie BMN 111-301: Vosoritid vs. Placebo bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 bis 17 Jahren

Mortalität

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

Gesamtüberleben

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	LS Mean <sup>b,c</sup> [95 %-KI] p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]

Veränderung der Stehhöhe (z-Score)

Deutsche Referenzpopulation\*

Z-Score zu Baseline	60		61			
MW (SD)		-5,69 (1,11)		-5,68 (1,09)	-	-
Median (min; max)		-5,84 (-7,7; -1,4)		-5,51 (-8,4; -3,3)		
Z-Score zu Woche 52	60		61			
Mittelwert (SD)		-5,39 (1,11)		-5,66 (1,05)		
Median (min; max)		-5,44 (-7,6; -1,3)		-5,59 (-8,1; -3,5)		
LS Mean <sup>c,d</sup> [95 %-KI]		0,28 [0,20; 0,35]		-0,01 [-0,09; 0,07]	0,28 [0,19; 0,37] < 0,0001	k. A.

US-amerikanische Referenzpopulation

Z-Score zu Baseline	60		61			
MW (SD)		-5,13 (1,11)		-5,14 (1,07)	-	-
Median (min; max)		-5,27 (-7,7; -1,1)		-5,15 (-7,9; -2,7)		
Z-Score zu Woche 52	60		61			
Mittelwert (SD)		-4,89 (1,09)		-5,14 (1,09)		
Median (min; max)		-4,86 (-7,5; -1,1)		-5,11 (-7,8; -2,8)		
LS Mean <sup>c,d</sup> [95 %-KI]		0,27 [0,18; 0,36]		-0,01 [-0,10; 0,09]	0,28 [0,17; 0,39] < 0,0001	Hedges' g 0,76 [0,39; 1,13]

Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)

AGV zu Baseline	60		61			
MW (SD)		4,26 (1,53)		4,06 (1,20)	-	-
Median (min; max)		4,14 (-0,1; 6,9)		4,13 (1,5; 6,7)		



Endpunkt	Vorsortid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	LS Mean <sup>h,c</sup> [95 %-KI] p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]
<b>AGV zu Woche 52</b>	60	5,61 (1,05) 5,75 (2,3; 8,4) 1,71 [1,40; 2,01]	61	3,94 (1,07) 3,97 (1,3; 6,5) 0,13 [-0,18; 0,45]	1,57 [1,22; 1,93] < 0,0001	Hedges' g 1,28 [0,89; 1,68]
Verhältnis von Körpersegmenten (ergänzend dargestellt)						
Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment						
<i>Wert zu Baseline</i>	60	1,98 (0,20) 2,01 (1,3; 2,3)	61	2,01 (0,21) 1,99 (1,5; 2,6)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i>	60	1,95 (0,20) 1,97 (1,3; 2,3) -0,08 [-0,06; 0,00]	61	1,98 (0,18) 1,96 (1,6; 2,4) -0,02 [-0,05; 0,01]	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,5060	-
Verhältnis von Körperproportionen (ergänzend dargestellt)						
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge						
<i>Wert zu Baseline</i>	58	1,08 (0,14) k. A. (0,8; 1,6)	61	1,05 (0,08) k. A. (0,9; 1,3)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i>	58	1,09 (0,13) k. A. (0,9; 1,5) 0,02 [-0,01; 0,05]	61	1,09 (0,09) k. A. (0,9; 1,3) 0,03 [0,00; 0,06]	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5683	-
Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Knie- bis Fersenlänge						
<i>Wert zu Baseline</i>	58	0,65 (0,07) k. A. (0,5; 0,8)	61	0,66 (0,05) k. A. (0,5; 0,8)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i>	58	0,66 (0,07) k. A. (0,5; 0,8) 0,01 [0,00; 0,03]	61	0,67 (0,05) k. A. (0,5; 0,8) 0,02 [0,00; 0,04]	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,5678	-
Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge						
<i>Wert zu Baseline</i>	58	1,07 (0,13) k. A. (0,8; 1,5)	61	1,08 (0,11) k. A. (0,9; 1,4)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i>	58	1,07 (0,13) k. A. (0,9; 1,4) 0,01 [-0,01; 0,04]	61	1,10 (0,11) k. A. (0,9; 1,4) 0,03 [0,01; 0,06]	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1949	-
Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe						
<i>Wert zu Baseline</i>	58	0,90 (0,06) k. A. (0,8; 1,2)	61	0,90 (0,04) k. A. (0,8; 1,0)	-	-



Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	LS Mean <sup>b,c</sup> [95 %-KI] p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]
<b>Wert zu Woche 52</b>	58		61			
Mittelwert (SD)		0,90 (0,04)		0,90 (0,04)		
Median (min; max)		k. A. (0,8; 1,0)		k. A. (0,8; 1,0)		
LS Mean <sup>a, d</sup> [95 %-KI]		0,00 [-0,01; 0,00]		0,00 [0,00; 0,01]	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1226	-

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>b</sup>	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95 %-KI]	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>PedsQL<sup>1,6</sup> (selbstberichtet)</b>					
<b>Gesamtwert zu Baseline</b>	28		35		-
MW (SD)		74,07 (11,87)		75,32 (14,98)	
Median (min; max)		74,46 (50,0; 93,5)		73,91 (42,4; 96,7)	
<b>Gesamtwert zu Woche 52</b>	34		43		-
MW (SD)		75,94 (12,26)		71,33 (13,15)	
Median (min; max)		78,81 (45,7; 97,8)		70,65 (47,8; 96,7)	
<b>Veränderung Woche 52 zu Baseline</b>	25		33		k. A. 0,3726
MW (SD)		0,85 (13,80)		-2,62 (15,06)	
Median (min; max)		1,09 (-32,6; 34,8)		0,00 (-39,8; 22,8)	

### CoLISSY<sup>1,9</sup> (selbstberichtet)

Endpunkt	N <sup>d</sup>	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
		MW (SD) Median (min; max)	N <sup>d</sup>	MW (SD) Median (min; max)	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>e</sup>	
<b>Gesamtwert zu Baseline</b>	30 <sup>f</sup>		36		-	
MW (SD)		64,59 (17,57)		66,40 (16,05)		
Median (min; max)		66,84 (20,5; 92,0)		66,50 (21,2; 90,6)		
<b>Gesamtwert zu Woche 52</b>	36		44		-	
MW (SD)		67,39 (16,41)		64,68 (19,14)		
Median (min; max)		69,62 (26,0; 91,3)		67,71 (9,0; 91,3)		
<b>Veränderung Woche 52 zu Baseline</b>	26		35		k. A. 0,2461	
MW (SD)		4,34 (14,42)		-0,88 (19,02)		
Median (min; max)		0,69 (-15,8; 41,0)		1,39 (-63,9; 39,2)		

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	60	59 (98,3)	61	60 (98,4)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	60	3 (5,0)	61	4 (6,6)	k. A. 1,000 <sup>k</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	60	3 (5,0)	61	3 (4,9)	k. A. 1,000 <sup>k</sup>



Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	60	1 (1,7)	61	0 (0)	k. A. 0,4959 <sup>k</sup>
UE von besonderem Interesse (Personen mit ≥ 1 Ereignis)					
Reaktion an der Einstichstelle	60	51 (85,0)	61	50 (82,0)	k. A. 0,8074 <sup>k</sup>
Überempfindlichkeit	60	16 (26,7)	61	7 (11,5)	k. A. 0,0389 <sup>k</sup> AD = 15,2 %
Hypotension	60	8 (13,3)	61	3 (4,9)	k. A. 0,1258 <sup>k</sup>
Frakturen	60	1 (1,7)	61	0 (0)	k. A. 0,4959 <sup>k</sup>
Änderung der Herzfrequenz	60	0 (0)	61	0 (0)	-
Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose	60	0 (0)	61	0 (0)	-
Verrutschte Oberschenkel epiphyse	60	0 (0)	61	0 (0)	-
Algorithmische Anaphylaxie	60	k. A.	61	k. A.	k. A.
Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm und mehr als ≥ 5 % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen)					
MedDRA-Systemorganklasse					
Preferred Term					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60	54 (90,0)	61	50 (82,0)	-
Reaktion am Verabreichungsort	60	44 (73,3)	61	29 (47,5)	-
Schwellung an der Injektionsstelle	60	23 (38,3)	61	6 (9,8)	-
Urtikaria an der Injektionsstelle	60	8 (13,3)	61	2 (3,3)	-
Blutung an der Injektionsstelle	60	2 (3,3)	61	7 (11,5)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60	38 (63,3)	61	46 (75,4)	-
Grippe	60	6 (10,0)	61	3 (4,9)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	60	20 (33,3)	61	24 (39,3)	-
Erbrechen	60	16 (26,7)	61	12 (19,7)	-
Diarhö	60	6 (10,0)	61	2 (3,3)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	60	16 (26,7)	61	13 (21,3)	-
Arthralgie <sup>l</sup>	60	9 (15,0)	61	4 (6,6)	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	60	11 (18,3)	61	8 (13,1)	-
Ohrschmerzen <sup>l</sup>	60	6 (10,0)	61	3 (4,9)	-
Untersuchungen	60	8 (13,3)	61	3 (4,9)	-
Blutdruck erniedrigt	60	7 (11,7)	61	3 (4,9)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60	3 (5,0)	61	8 (13,1)	-
Vitamin-D-Mangel	60	3 (5,0)	61	7 (11,5)	-





- <sup>a</sup> Angaben aus Modul 4 – post hoc berechnet.
- <sup>b</sup> Gruppenunterschied der Veränderungen.
- <sup>c</sup> ANCOVA mit Stratifizierungsstratum und Behandlungsgruppe als fixe Effekte sowie Alter zu Baseline, AGV zu Baseline und Stehhöhe (z-Score) zu Baseline als Kovariaten.
- <sup>d</sup> Veränderung Woche 52 zu Baseline.
- <sup>e</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- <sup>f</sup> PedsQL: Wertebereich zwischen 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren.
- <sup>g</sup> Erhöhen bei Kindern ab 8 Jahren.
- <sup>h</sup> An Studientag 1 waren 37 Kinder aus dem Placebo-Arm und 29 aus dem Vosoritid-Arm  $\geq 8$  Jahre alt. Erlebte ein Kind im Studienverlauf seinen 8. Geburtstag, wurde der selbstberichtete Fragebogen in der nächsten Studienvisite erfasst.
- <sup>i</sup> Es ist unklar, warum Ergebnisse für 30 Kinder berichtet werden, wohingegen laut Charakterisierung der Studienpopulation 29 im Studienarm  $\geq 8$  Jahre alt waren.
- <sup>j</sup> Preferred Term wurde a priori als ACH-bezogen identifiziert. Alle Ereignisse dieses Preferred Terms werden im Studienbericht der Grunderkrankung ACH zugeordnet.
- <sup>k</sup> Post hoc berechnet mit exaktem Test nach Fisher (zweiseitig)
- <sup>l</sup> t-Test

Verwendete Abkürzungen:

ACH – Achondroplasie; AD – Absolute Differenz; AGV – Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ANCOVA – Kovarianzanalyse; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR – Hazard Ratio; k. A. – keine Angabe; KI – Konfidenzintervall; LS – Least Square; MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities; N – Anzahl ausgewerteter PatientInnen und Patienten; n – Anzahl PatientInnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SMO – Standard MedDRA Query; PedsQL – Pediatric Quality of Life Inventory; PT – Preferred Term; QoLISSY – Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire; SD – Standardabweichung; SUE – Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE – Unerwünschtes Ereignis; vs. – versus.

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind  
ca. 340 bis 480 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vosoritid darf nur durch in der Therapie mit Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind  
Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/PatientIn bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vosoritid	325 137,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Vosoritid zur Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Oktober 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Vosoritid eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 23. Februar 2022 und vom 2. März 2022 Amendments zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Achondroplasie,  $\geq 2$  Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Achondroplasie, $\geq 2$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vosoritid
- **Handelsname:** Voxzogo
- **Therapeutisches Gebiet:** Achondroplasie (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BioMarin International Limited
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.01.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.01.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### ! Aktuelle Information anlässlich der **Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-10-01-D-737)

#### Modul 1

(pdf 669,21 kB)

#### Modul 2

(pdf 334,15 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,58 MB)

#### Modul 4

(pdf 8,38 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/745/>

03.01.2022 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.01.2022 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,42 MB)

### Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 364,65 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.01.2022
  - Mündliche Anhörung: 07.02.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.01.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vosoritid - 2021-10-01-D-737*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.02.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Februar 2022 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Vosoritid**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).



### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioMarin International Limited	24.01.2022
Prof. Dr. Klaus Mohnike, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Kinderklinik	23.01.2022
Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger; Zentrum für psychosoziale Medizin	23.01.2022
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.)	24.01.2022
Prof. Dr. med. Tilman Rohrer, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes	24.01.2022
Novo Nordisk Pharma GmbH	19.01.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	24.01.2022

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BioMarin International Limited						
Frau Dr. Reichert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Füllbier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kruiskamp-Kuls	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Butt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Paddock	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Dr. Klaus Mohnike, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Kinderklinik						
Herr Prof. Dr. Mohnike	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.)						
Herr Dr. Schnabel	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Prof. Dr. med. Tilman Rohrer, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes						
Herr Prof. Dr. Rohrer	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Frau Dr. Stückemann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Kuckelsberg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der BioMarin International Limited

Datum	24. Januar 2022
Stellungnahme zu	Vosoritid / VOXZOGO®
Stellungnahme von	BioMarin International Ltd.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vosoritid (VOXZOGO®) ist ein Arzneimittel mit „Orphan Drug“ Status (Medikament für seltene Leiden) welches indiziert ist zur Behandlung der Achondroplasie (ACH) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind und die Diagnose Achondroplasie durch entsprechende Gentests bestätigt wurde. ACH ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die sich durch disproportionalen Skelettwachstum auszeichnet und mit erheblichen Beeinträchtigungen für die Patienten verbunden ist. Vosoritid ist die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit Achondroplasie.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wird in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sieben klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung untersucht und beruht somit auf einer Evidenzlage die weit über das für seltene Leiden übliche Maß hinausgeht.</p> <p>Insbesondere die einjährige Studie BMN 111-301, eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie der Phase 3 mit 121 Kindern im Alter von 5 bis &lt;18 Jahren und ihre Erweiterungsstudie, BMN 111-302, die über eine Dauer von bis zu 2 Jahren die Langzeitwirksamkeit von Vosoritid untersuchte, sind hierbei von zentraler Bedeutung. Für eine genetische Erkrankung mit lebenslangen Beeinträchtigungen ist insbesondere die Erfassung von Langzeitdaten maßgeblich.</p> <p>Die klinischen Daten von Vosoritid zeigen dabei einen bedeutsamen und nachhaltigen Ausgleich der jährlichen Wachstumsverzögerung</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Vosoritid wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie 301 und ergänzend die einarmige Extensionsstudie 302 berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen keine Daten vor. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Daten der über 5-jährigen Kinder und Jugendlichen auf die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren übertragbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich in der Studie 301 ein Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber Placebo. Insgesamt ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Kindern mit Achondroplasie, so dass ein Großteil des Achondroplasie-bedingten verringerten Wachstums kompensiert wird. Zentrale und patientenrelevante Endpunkt bei der Behandlung der Achondroplasie stellen die nach Alter und Geschlecht adjustierte Körpergröße (z-Score) und die Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) dar. Für Menschen mit Achondroplasie ist ein verbessertes Wachstum und die damit zusammenhängende Änderung der Stehhöhe von zentraler Bedeutung, führen sie doch letztlich zu einer Verbesserung der finalen Erwachsenengröße. Da die finale Körpergröße, Wachstumsgeschwindigkeit sowie der z-Score in kausalem Zusammenhang stehen, sind diese als patientenrelevant einzustufen und in die Nutzbewertung mit einzubeziehen.</p> <p>Die Gesamtschau dieser für ein Orphan Drug umfangreichen Evidenz sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens von Vosoritid in der Behandlung der Achondroplasie herangezogen werden. Nähere Ausführungen hierzu sowie zur Patientenrelevanz der Proportionalität finden sich nachfolgend.</p>	<p>der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 18	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>2.3.2 Morbidität (hier: Wachstumsgeschwindigkeit)</b></p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p><i>„Die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße ist in Studie 301 durch altersadjustierte Angaben der Stehhöhe erfasst. Wachstumsgeschwindigkeit <b>bietet darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse</b>, sodass diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wird“</i></p> <p><u>Validität</u></p> <p><i>„Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.“</i></p> <p>Der G-BA bewertet die Patientenrelevanz des primären Endpunkts „Wachstumsgeschwindigkeit“ (AGV) als nicht gegeben und begründet dies damit, dass die AGV – zusätzlich zum z-Score Körpergröße – keine relevanten Erkenntnisse liefert. Für Menschen mit ACH ist jedoch ein verbessertes Wachstum – als Maß für die Veränderung der Stehhöhe über einen definierten Zeitraum - von großer Relevanz, führt dies doch letztlich zu einer Verbesserung der finalen Erwachsenengröße.</p>	<p><i>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie der G-BA feststellt ist die Körpergröße von Patientenrelevanz – der zu geringen Stehhöhe wird hierdurch ein Krankheitswert mit einer entsprechenden Symptomatik zugeordnet. Die Symptome der Achondroplasie sind vielfältig, das Leitsymptom ist jedoch der Kleinwuchs, sprich ein vermindertes physiologisches Wachstum bis zum Zeitpunkt des Epiphysenschlusses.</p> <p>Der z-Score ist für die Kinder und ihre Angehörigen ein wenig verständlicher Parameter, die verbesserte Wachstumsgeschwindigkeit ist hingegen direkt an einer verbesserten Stehhöhe auszumachen und somit eine „erfahrbare“ Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>Da die finale Erwachsenengröße, die Wachstumsgeschwindigkeit sowie der z-Score in engem kausalem Zusammenhang stehen und der G-BA sowohl die Stehhöhe als auch den z-Score für die Körpergröße als patientenrelevant einstuft, ist daher auch die AGV als patientenrelevant anzusehen und in eine Nutzenbewertung mit einzubeziehen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <b>Berücksichtigung des Endpunktes „Wachstumsgeschwindigkeit“ (AGV) als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung für Vosoritid.</b></p>	<p>Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 48	<p><b>Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität</b></p> <p><i>„Es konnten lediglich Ergebnisse zum Endpunkt „Körpergröße“ berücksichtigt werden. Für diesen zeigte sich bei unklarem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vosoritid gegenüber Placebo. Sofern Verzerrungen existieren, würden diese zugunsten von Vosoritid erwartet werden. Die Ergebnissicherheit ist aufgrund der geringen Studiengröße grundsätzlich limitiert.“</i></p> <p><i>„Da lediglich die statistische Analyse eines Endpunkts vorliegt, können keine übergreifenden Aussagen getroffen werden.“</i></p> <p>Dass nur Ergebnisse zum Endpunkt „Körpergröße“ berücksichtigt wurden beruht darauf, dass der G-BA nur einen von zwei stark korrelierten und funktionell verbundenen Endpunkten (z-Score und AGV) als patientenrelevant einstuft. BioMarin hatte bereits im Beratungsgespräch auf die Wichtigkeit und Patientenrelevanz der AGV und der Gesamtschau der Daten hingewiesen und betont noch einmal die Tatsache, dass die Subgruppenanalyse der AGV zusätzliche Information über den z-Score hinaus liefert. [1]</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des primären Endpunktes „Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)“, die Körpergröße (z-Score) sowie die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ vor.</p> <p>Zu den Endpunkten „Körpergröße (z-Score)“ und „Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)“ siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.</p> <p><i>zu den Endpunkten „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“</i></p> <p>Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen<sup>1</sup>“ werden nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.</p>

<sup>1</sup> Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge sowie Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Berücksichtigung des Endpunktes „Wachstumsgeschwindigkeit“ (AGV) als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung für Vosoritid.</b></p>	<p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>zum „Child Behavior Checklist (CBCL)“</i></p> <p>Bei den CBCL handelt es sich um elternberichtete Fragebögen zur Erfassung von Verhaltens-symptomen und emotionalen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen. Es existieren zwei Versionen der CBCL: für Kinder im Alter von 18 Monaten bis ≤ 5 Jahren und für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis ≤ 17 Jahren.</p> <p>Es liegen in der Studie 301 nur wenige Baseline-Werte für den CBCL vor. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.</p>
S 47 / 48	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>4.2 Design und Methodik der Studie</b></p> <p><i>„Auffällig erscheint jedoch, dass sich für diesen Endpunkt (hier: z-Score) kein Effekt in der Subgruppe „Tanner-Stadium &gt; 1“ und in den negativen Bereich reichende Konfidenzintervalle in den Subgruppen „AGV ≤ 3,5 cm/Jahr“ sowie „Alter ≥ 11 bis &lt; 15 Jahre“ zeigen. Dies könnte auf einen abnehmenden Effekt von Vosoritid bei älteren</i></p>	<p><i>Körpergröße (z-Score)</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den</p>



Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Kindern und Jugendlichen, die sich dem Wachstumsstopp nähern, hindeuten.“</i></p> <p>Zunächst muss angemerkt werden, dass die Studie nicht für eine Subgruppenanalyse dieser Art „gepowert“ war und dies den Beleg statistischer Signifikanz beeinflusst.</p> <p>Dennoch lässt sich anhand dieser Subgruppenanalyse die Pathophysiologie der Achondroplasie ablesen. Der z-Score liefert per definitionem den Vergleich zur physiologischen Ausprägung eines Merkmals. Für den z-Score Körpergröße bei Patienten mit ACH bedeutet dies, dass der pubertäre Wachstumsschub, wie ihn Jugendliche mit durchschnittlichem / physiologischem Wachstum erfahren, eine negative Ausprägung des Wertes verstärkt. Die jugendlichen Achondroplasiepatienten fallen weiter hinter das physiologische Wachstum zurück, und die verringerte altersadjustierte Stehhöhe (z-Score) ist Ausdruck dafür.</p> <p>Die Wachstumsgeschwindigkeit unterliegt einer physiologischen Abnahme von Geburt bis zum Schluss der Epiphysen. Zieht man alleinig den z-Score zur Beurteilung der Wirksamkeit heran, zeigen die Subgruppenanalysen dies durch eine vermeintliche Abnahme der Ausprägung des Behandlungseffektes in den Subgruppen „AGV <math>\leq 3,5</math> cm/Jahr“, „Tanner Stage <math>&gt;1</math>“ und „Alter <math>\geq 11</math> bis <math>&lt; 15</math> Jahre“.</p>	<p>nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AGV ist hiervon unbeeinflusst da hier kein Vergleich zur Normalpopulation – mit pubertären Wachstumsschub – herangezogen wird und stellt daher einen wichtigen zusätzlichen Parameter dar. Dies zeigt sich auch in den nachgereichten ergänzenden Tabellen (siehe unten) zu den Abbildungen 4-10 bis 4-12 im Dossier (Subgruppenanalysen). Diese Resultate belegen, dass die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) auch in der Gruppe Tanner Stage &gt; 1 signifikant erhöht ist. Dies ist ein Beleg dafür, dass die AGV zusätzliche Informationen über den z-Score hinaus liefert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b></p> <p><b>Die Abnahme des z-Scores Körpergröße bei Kindern im Pubertätsalter stellt keinen Beleg für eine abnehmende Wirksamkeit von Vosoritid in älteren Kindern und Jugendlichen dar. In der Gesamtschau der Daten von AGV und z-Score zeigt sich, dass der Wirkmechanismus von Vosoritid direkt das pathophysiologische Wachstum zielgerichtet und funktionell adressiert.</b></p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 19	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>2.3.2 Morbidität</b></p> <p><u>Validität</u> – Körpergröße (hier z-Score)</p> <p>„Vom pU wurde keine Evidenz zu einer Relevanzschwelle zu Gruppenunterschieden vorgelegt“</p> <p>Der G-BA merkt an, dass BioMarin keine Evidenz zu einer Relevanzschwelle zu Gruppenunterschieden z-Scores vorgelegt hat. Für die Bewertung des Zusatznutzens eines Orphan Drug wird keine vergleichende Evidenz gefordert und der G-BA legt dafür keine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Dennoch legt BioMarin eine randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie (Evidenzlevel Ib) vor, was eine Ausnahme von den sonst üblicherweise eingereichten einarmigen Studien und/oder Phase IIb Studien darstellt.</p> <p><b>Bestimmung der klinischen Relevanz für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) und z-Score Körpergröße mit Hilfe des Hedges'g:</b></p> <p>Kontinuierliche Endpunkte, die zu Beginn und am Ende der Studie erhoben wurden und für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene verfügbar sind, können durch mittlere Differenzen (und ihre 95%-Konfidenzintervalle)</p>	<p><i>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beschrieben werden. Falls keine geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene für solche Endpunkte vorliegen, können stattdessen die Mittelwertdifferenzen der standardisierten „Hedge’s g“ (und ihr 95%-Konfidenzintervall) als Effektschätzer angewendet werden. Gemäß der IQWiG-Methodik [2] gilt ein Effekt als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des „Hedge’s g“ über 0,2 liegt (oder analog dazu die obere Grenze unter -0,2). Die im Anhang 1 [3] dargestellten kontinuierlichen Endpunkte (Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; z-Score Körpergröße) wurden mit Hilfe des ANCOVA Modells bewertet (Ergänzte Tabelle 4-20 und Ergänzte Tabelle 4-25).[4]</p> <p>Bei Betrachtung des Endpunkts „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ ist eine statistisch signifikante Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit von Vosoritid gegenüber Placebo zu vermerken. In Anbetracht des „Hedge’s g“ mit einer 95%-Konfidenzintervallgrenze ergibt sich ein unterer Wert von 0,892. Dieser übersteigt die Relevanzschwelle von 0,2 und weist somit auf eine klinische Relevanz hin.</p> <p>Für den Endpunkt „z-Score Körpergröße“ lässt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der alters- und geschlechtsadjustierten Körpergröße für Vosoritid gegenüber Placebo feststellen. Bei Berechnung des „Hedge’s g“ mit einem Konfidenzintervall von 95%</p>	<p>Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ergibt sich ein unterer Wert von 0,393, welcher deutlich über 0,2 liegt und somit die klinische Relevanz bestätigt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>  <b>Aufnahme der mit dem Hedges´g ergänzten Tabellen 4-20 und 4-25 inklusive der dargestellten Methodik (Anhang 1 [3]) in die Nutzenbewertung.</b></p>	
S 19 und 20	<p><b>Anmerkung:</b>  <b>Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment</b>  <u>Patientenrelevanz</u></p> <p><i>„Aus dem Endpunkt „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ kann keine unmittelbare Patientenrelevanz abgeleitet werden, da damit keine direkt für die erkrankte Person spürbare Symptomatik ausgedrückt wird. Zwar sind Einschränkungen in der Mobilität und Funktion durch ein disproportionales Verhältnis der Körpersegmente denkbar, jedoch erlaubt der Endpunkt darauf keine direkten Rückschlüsse, da keine Informationen zum konkreten Zusammenhang vorgelegt wurden.</i></p>	<p><i>Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen</i></p> <p>Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen<sup>2</sup>“ werden nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.</p>

<sup>2</sup> Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge sowie Verhältnis von Arm­spanne zu Stehhöhe.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Der Endpunkt wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Der G-BA weist auf den Mangel an Belegen für konkrete Rückschlüsse zur Patientenrelevanz der Proportionalität hin. Der Gesetzgeber in Deutschland berücksichtigt für den Grad der Behinderung (GdB bzw. GdS) die Beeinträchtigung der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft. Prinzipiell wird eine Beeinträchtigung auf der Grundlage einer Körpergröße von unter 140 cm angenommen, wobei hier bei einem harmonischen Körperbau bis zu einer Größe von 120 cm ein GdB von maximal 50 % angenommen wird. Die Achondroplasie mit ihrem disproportionalen Wachstum führt zu mangelhaften Körperproportionen und der Verbildung von Gliedmaßen, Störungen der Gelenkfunktion, Muskelfunktion und Statik, welche durch den Gesetzgeber zusätzliche Anrechnung erfahren.[5]</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Berücksichtigung der Endpunkte Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung für Vosoritid.</b></p>	<p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 50	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität</b></p> <p><b>Zusammenfassende Bewertung der Lebensqualität</b></p> <p><i>"Für die Studienpopulation der 5- bis 7-Jährigen konnten keine Auswertungen für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die Ergebnisse des PedsQL und des QoLISSY in der Altersgruppe 8-17 Jahre liegen nur in deskriptiver Auswertung vor, so dass Gruppenunterschiede nicht bewertet werden können."</i></p> <p>Die Ergebnisse des PedsQL und des QoLISSY wurden in der jeweiligen selbstberichteten Version (ab 8 Jahren) berücksichtigt. Der G-BA weist jedoch darauf hin, dass die beobachteten Veränderungen aufgrund der deskriptiven Auswertung nicht im Hinblick auf einen möglichen Gruppenunterschied interpretiert werden können. Die p-Werte für die patientenberichteten Outcomes für beide Instrumente sind hier angegeben ([6, 7]) Die Auswertungen zu den von den Eltern berichteten Ergebnissen liegen leider nicht vor, werden aber nachgereicht bzw. können im Februar bei der mündlichen Anhörung berichtet werden.</p> <p>Darüber hinaus weist der G-BA auf mögliche Diskrepanzen in den selbst- und elternberichteten Daten hin.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Erhebung der Lebensqualität die Ergebnisse der Messinstrumente PedsQL, QoLISSY und WeeFIM aus der Studie 301 vor.</p> <p><i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i></p> <p>Der PedsQL ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches 23 Items aus vier Dimensionen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) umfasst. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Es kamen vorliegend die altersgerechten, selbst- und fremdberichteten Versionen für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahre, 8 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre zum Einsatz, wobei die Version für die Altersgruppe 5 bis 7 Jahre ausschließlich fremdberichtet erhoben wurde. Die Fremdeinschätzung erfolgte durch die Eltern/Betreuungspersonen. Der Bezugszeitraum beträgt einen Monat.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Diskrepanzen zwischen der von Kindern und Eltern angegebenen Lebensqualität wurden auch bei anderen schwerwiegenden Erkrankungen festgestellt, z. B. bei persistierender obstruktiver Schlafapnoe ([8]).</p> <p>Eltern/Pflegepersonen könnten die Lebensqualität anders bewerten, weil sie eine andere Position einnehmen und beispielsweise den Vergleich zu gesunden Geschwistern ziehen. In einigen Fällen wurde berichtet, dass die Ergebnisse der Fragebögen zur Lebensqualität der Eltern eher deren Beeinträchtigung widerspiegeln als die der betroffenen Kinder.[9]</p> <p>Der G-BA hat in der Nutzenbewertung von BRINEURA® (Cerliponase alfa) eindeutig festgestellt: <i>"Die Fremdbewertung der Lebensqualität mittels des PedsQL™-Fragebogenmoduls "Family Impact Modul" wird als nicht bewertungsrelevant im Sinne der AMNutzenV eingestuft, da es sich nicht um ein Instrument handelt, das per se die Lebensqualität des Patienten adressiert, sondern die Auswirkungen der Lebensqualität auf die Familie widerspiegelt."</i>([10])</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Einbeziehung der nachgereichten Analysen [6,7] und Berücksichtigung der Lebensqualitätsendpunkte (PedsQL, QoLISSY) bei der Nutzenbewertung.</b></p>	<p>Die Ergebnisse der selbstberichteten PedsQL-Version (Kinder ab 8 Jahren) zeigen in der Studie 301 bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Separate Auswertungen zu der fremdberichteten Version für die 5- bis 7-jährigen Kinder legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p><i>Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire (QoLISSY)</i></p> <p>Beim Fragebogen QoLISSY handelt es sich um ein Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs, für das eine Version zur direkten Befragung von Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 8 bis 12 Jahren und von 13 bis 18 Jahren sowie eine Version zur Befragung der Eltern von betroffenen Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 4 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren existiert. Die Versionen enthalten drei Hauptdomänen (physische, emotionale und soziale), aus denen sich ein Gesamtwert bilden lässt, sowie drei weitere Domänen zur Bewältigung, Überzeugung und Behandlung. Die Elternversion umfasst darüber hinaus eine Domäne zur Zukunft des Kindes sowie eine Domäne zum Einfluss der Erkrankung auf die Eltern. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Der Fragebogen wurde während des Screenings sowie in Woche 26 und 52 erhoben.</p>



Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Studie 301 zeigen die Ergebnisse des selbstberichteten Lebensqualitätsfragenbogens QoLISSY (Kinder ab 8 Jahren) bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Separate Auswertungen zu der fremdberichteten Version für die 5- bis 7-jährigen Kinder legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.</p> <p><i>Functional Independence Measure for Children (WeeFIM)</i></p> <p>Das Instrument WeeFIM wurde entwickelt, um funktionale Unabhängigkeit von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren fremdberichtet zu messen. Da eine separate Auswertung für die Altersgruppe 5 bis 7 Jahre im Dossier nicht vorliegt und die Validität für ältere Kinder und Jugendliche nicht belegt ist, wird der WeeFIM für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
S. 32	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>2.4 Statistische Methoden</b></p> <p><i>„Das Datum des Datenbankschlusses ist nicht berichtet. Die letzte SAP-Version wurde am 05.11.2019 finalisiert. Es ist damit unklar, ob der SAP vor Datenbankschluss finalisiert wurde.“</i></p> <p>Da das Datum des Datenbankschlusses nicht berichtet wurde, schätzt der G-BA das Verzerrungspotential auf Studienebene als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als gering eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unklar ein. Das Datum des Datenbankschlusses war der 5. Dezember 2019 ([11]) und liegt somit nach der Finalisierung des SAP, welche bereits am 5. November 2019 erfolgte.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Die Finalisierung des SAP liegt deutlich vor Datenbankschluss. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.</b></p>	
S.46	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>4.2 Design und Methodik der Studie</b></p> <p>Der G-BA merkt an, dass in Bezug auf die Studien BMN 111-301 und BMN 111-202 keine Informationen zur Entscheidung über eine Teilnahme an einer der beiden Studien identifiziert wurde, sodass mögliche Selektionseffekte nicht ausgeschlossen werden können.</p> <p><i>„...Dabei überlappen die Einschlusskriterien der Studie 301 (Altersgruppe 5 bis &lt; 18 Jahre) mit denen der Studie BMN 111-202 (Altersgruppe 5 bis &lt; 15 Jahre). Über den Zeitraum von ca. 1 Jahr liefen beide Studien parallel. Es wurden keine Informationen zur Entscheidung über eine Teilnahme an einer der beiden Studien identifiziert, sodass mögliche Selektionseffekte nicht ausgeschlossen werden können.“</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entsprechend des Studienprotokolls zur BMN 111-205, der Extensionsstudie zu BMN 111-202 (Interim CSR BMN 111-205 / Seite 10) wurde der erste Patient in die Studie BMN 111-202 am 13. Januar 2014 eingeschlossen und der letzte Patient am 12. Oktober 2015. Da die Rekrutierung zur Studie BMN 111-301 erst am 12. Dezember 2016 mit dem Einschluss des ersten Patienten startete, ist ein Selektionsbias trotz überlappender Einschlusskriterien ausgeschlossen, da die Rekrutierungsphase für die Studie BMN 111-202 bereits über 1 Jahr vor der Rekrutierung für die Studie BMN 111-301 abgeschlossen war.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Ersatzlose Streichung der Aussage: „Es wurden keine Informationen zur Entscheidung über eine Teilnahme an einer der beiden Studien identifiziert, sodass mögliche Selektionseffekte nicht ausgeschlossen werden können.“</b></p>	
S 39	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>3.3 Morbidität</b></p> <p>Körpergröße</p> <p><i>„Die Veränderung der Stehhöhe wurde während des 52-wöchigen Zeitraums als z-Score ermittelt. Fehlende Werte wurden wie a priori festgelegt imputiert. Der Anteil an fehlenden Werten ist nicht</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>berichtet, jedoch brachen 2 Personen im Vosoritid-Arm die Studie ab.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Für den z-Score Körpergröße wurden bei 2 Probanden die Daten für Woche 52 imputiert. Beide Probanden waren Teil des aktiven Behandlungsarms. (1,65% der Gesamtpopulation (n=121) der Studie).</b></p>	

S 43

**Anmerkung:**

**3.5 Sicherheit**

„Effektschätzer zu Gruppenunterschieden wurden nicht vorgelegt“

Der G-BA merkt an, dass Effektschätzer zu Gruppenunterschieden nicht vorgelegt wurden. Insgesamt wurden jedoch nur geringe Unterschiede im Auftreten von UE zwischen den Studienarmen festgestellt.

Wir reichen hiermit die Effektschätzer und p-Werte zu Gruppenunterschieden nach.

Overview of Incidence of Adverse Events Including P-Value  
Analysis Population: Safety (Study 111-301)

AE Category	Placebo (N=61)	15 ug/kg BMN 111 (N=60)	P-value *
Subjects with any AE of CTCAE grade >= 3, n (%)*	3 (4.9)	3 (5.0)	1.0000
Subjects with any SAE, n (%)*	4 (6.6)	3 (5.0)	1.0000
Subjects with AE leading to study drug discontinuation *	0 (0.0)	1 (1.7)	0.4959
Subjects with EOI, n(%) *			
Injection site reactions	50 (82.0)	51 (85.0)	0.8074
Hypotension	3 (4.9)	8 (13.3)	0.1258
Hypersensitivity (SMQ Narrow Terms)	7 (11.5)	16 (26.7)	0.0389
Fractures	0 (0.0)	1 (1.7)	0.4959

**Vorgeschlagene Änderung:**

**Aufnahme der nachgereichten Analysen zur Sicherheit (detaillierte Resultate siehe Anlage [12]).**

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Nebenwirkungen

Es traten in der Studie 301 nur wenige schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), bzw. Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Die Ergebnisse der Studie 301 sind dabei nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

*UE von besonderem Interesse*

Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie 301 „Reaktion an der Einstichstelle“, „Überempfindlichkeit“, „Hypotension“, „Frakturen“, „Änderung der Herzfrequenz“, „Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose“, „Verrutschte Oberschenkelepiphyse“ und „Algorithmische Anaphylaxie“ erfasst. Hinsichtlich des Endpunktes „Überempfindlichkeit“ zeigen sich statistisch signifikant mehr Ereignisse im Vosoritid-Arm. Für alle anderen UE von besonderem Interesse waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, es traten keine Ereignisse auf oder es liegen keine Daten vor.

S 47	<p><b>Anmerkung:</b>  <i>„Der pU legt mit Modul 4 Subgruppenanalysen, jedoch keine Interaktionstests vor.“</i></p> <p>Der G-BA merkt an, dass Effektschätzer zu Gruppenunterschieden für Subgruppen der Studie BMN 111-301 nicht vorgelegt wurden.</p> <p>Hiermit werden die Konfidenzintervalle und p-Werte der im Dossier gezeigten Effektschätzer für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), z-Score Körpergröße, und Verhältnis unteres/oberes Körpersegment in Tabellenformat nachgereicht. Ausdrucke der statistischen Originalberechnungen finden sich in der Anlage [13-36].</p> <p>Ergänzende Tabelle zu Abbildung 4-10 (AGV) im Dossier</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
------	--	--

Subgroup	No. of Subjects (%)		LS Mean Change from Baseline	CI for LS Mean Change from Baseline	P-value
	15µg/kg BMN 111	Placebo			
<b>Overall</b>	60 (100.0)	61 (100.0)	1.57		
<b>Sex</b>					
Male	31 (51.7)	33 (54.1)	1.36	(0.88, 1.83)	< 0.0001
Female	29 (48.3)	28 (45.9)	1.91	(1.37, 2.46)	< 0.0001
<b>Age Group</b>					
≥ 5 to < 8 years	31 (51.7)	24 (39.3)	1.35	(0.91, 1.79)	< 0.0001
≥ 8 to < 11 years	17 (28.3)	24 (39.3)	2.32	(1.67, 2.96)	< 0.0001
≥ 11 to < 15 years	12 (20.0)	13 (21.3)	0.77	(-0.53, 2.08)	0.2266
<b>Tanner Stage</b>					
I	48 (80.0)	48 (78.7)	1.38	(1.00, 1.75)	<0.0001
> I	12 (20.0)	13 (21.3)	1.47	(0.25, 2.68)	0.0206
<b>Strata</b>					
Male Tanner Stage I	28 (46.7)	28 (45.9)	1.27	(0.78, 1.76)	<0.0001
Female Tanner Stage I	20 (33.3)	20 (32.8)	1.57	(0.98, 2.17)	<0.0001
Male Tanner Stage > I	3 (5.0)	5 (8.2)	0.76	(-6.27, 7.80)	0.7526
Female Tanner Stage > I	9 (15.0)	8 (13.1)	1.65	(0.31, 3.00)	0.0199
<b>Height Z-score Category</b>					
≤ -6	15 (25.0)	10 (16.4)	1.69	(0.70, 2.68)	0.0021
> -6 to ≤ -5	18 (30.0)	24 (39.3)	1.14	(0.43, 1.84)	0.0024
> -5 to ≤ -4	22 (36.7)	19 (31.1)	2.09	(1.43, 2.75)	<0.0001
> -4	5 (8.3)	8 (13.1)	2.90	(0.93, 4.86)	0.0128
<b>AGV Category</b>					
≤ 3.5 cm /yr	19 (31.7)	19 (31.1)	0.90	(0.17, 1.64)	0.0170
> 3.5 to ≤ 4.5 cm /yr	14 (23.3)	18 (29.5)	1.84	(1.09, 2.59)	<0.0001
> 4.5 cm /yr	27 (45.0)	24 (39.3)	1.42	(0.86, 1.98)	<0.0001
<b>Race</b>					
White	45 (75.0)	41 (67.2)	1.61	(1.14, 2.08)	<0.0001
Non-White	15 (25.0)	20 (32.8)	1.69	(1.32, 2.06)	<0.0001
<b>Region</b>					
North America	27 (45.0)	26 (42.6)	1.37	(0.88, 1.85)	<0.0001
Europe	18 (30.0)	18 (29.5)	1.80	(1.06, 2.53)	<0.0001
Japan	3 (5.0)	4 (6.6)	Non-Est	Non-Est	Non-Est
Rest of World	12 (20.0)	13 (21.3)	1.70	(0.71, 2.68)	0.0021

Ergänzende Tabelle zu Abbildung 4-11 (z-Score Körpergröße) im Dossier.

Subgroup	No. of Subjects (%)		LS Mean Change from Baseline	CI for LS Mean Change from Baseline	P-value
	15µg/kg BMN 111	Placebo			
<b>Overall</b>	60 (100.0)	61 (100.0)	0.28		
<b>Sex</b>					
Male	31 (51.7)	33 (54.1)	0.20	(0.10, 0.30)	0.0002
Female	29 (48.3)	28 (45.9)	0.38	(0.17, 0.58)	0.0006
<b>Age Group</b>					
≥ 5 to < 8 years	31 (51.7)	24 (39.3)	0.27	(0.16, 0.38)	<.0001
≥ 8 to < 11 years	17 (28.3)	24 (39.3)	0.38	(0.26, 0.50)	<.0001
≥ 11 to < 15 years	12 (20.0)	13 (21.3)	0.15	(-0.14, 0.43)	0.2961
<b>Tanner Stage</b>					
I	48 (80.0)	48 (78.7)	0.27	(0.17, 0.38)	<.0001
> I	12 (20.0)	13 (21.3)	0.00	(-0.33, 0.34)	0.9780
<b>Strata</b>					
Male Tanner Stage I	28 (46.7)	28 (45.9)	0.18	(0.08, 0.29)	0.0011
Female Tanner Stage I	20 (33.3)	20 (32.8)	0.42	(0.21, 0.63)	0.0003
Male Tanner Stage > I	3 (5.0)	5 (8.2)	0.28	(-0.76, 1.32)	0.4580
Female Tanner Stage > I	9 (15.0)	8 (13.1)	0.00	(-0.42, 0.42)	0.9958
<b>Height Z-score Category</b>					
≤ -6	15 (25.0)	10 (16.4)	0.37	(0.00, 0.73)	0.0503
> -6 to ≤ -5	18 (30.0)	24 (39.3)	0.23	(0.02, 0.44)	0.0342
> -5 to ≤ -4	22 (36.7)	19 (31.1)	0.24	(0.08, 0.41)	0.0054
> -4	5 (8.3)	8 (13.1)	0.27	(-0.38, 0.92)	0.3388
<b>AGV Category</b>					
≤ 3.5 cm /yr	19 (31.7)	19 (31.1)	0.10	(-0.07, 0.27)	0.2281
> 3.5 to ≤ 4.5 cm /yr	14 (23.3)	18 (29.5)	0.47	(0.19, 0.75)	0.0021
> 4.5 cm /yr	27 (45.0)	24 (39.3)	0.20	(0.00, 0.39)	0.0464
<b>Race</b>					
White	45 (75.0)	41 (67.2)	0.27	(0.14, 0.40)	<.0001
Non-White	15 (25.0)	20 (32.8)	0.38	(0.20, 0.56)	0.0002
<b>Region</b>					
North America	27 (45.0)	26 (42.6)	0.26	(0.09, 0.44)	0.0044
Europe	18 (30.0)	18 (29.5)	0.31	(0.17, 0.46)	0.0001
Japan	3 (5.0)	4 (6.6)	Non-Est	Non-Est	Non-Est
Rest of World	12 (20.0)	13 (21.3)	0.16	(-0.12, 0.45)	0.2374



Ergänzende Tabelle zu Abbildung 4-12 (Verhältnis oberes/unteres Körpersegment) im Dossier.

Subgroup	No. of Subjects (%)		LS Mean Change from Baseline	CI for LS Mean Change from Baseline	P-value
	15µg/kg BMN 111	Placebo			
<b>Overall</b>	60 (100.0)	61 (100.0)	-0.01		
<b>Sex</b>					
Male	31 (51.7)	33 (54.1)	0.02	(-0.03, 0.07)	0.5012
Female	29 (48.3)	28 (45.9)	-0.04	(-0.08, 0.00)	0.0524
<b>Age Group</b>					
≥ 5 to < 8 years	31 (51.7)	24 (39.3)	-0.02	(-0.08, 0.05)	0.5777
≥ 8 to < 11 years	17 (28.3)	24 (39.3)	-0.02	(-0.07, 0.03)	0.3456
≥ 11 to < 15 years	12 (20.0)	13 (21.3)	-0.03	(-0.09, 0.03)	0.2383
<b>Tanner Stage</b>					
I	48 (80.0)	48 (78.7)	-0.01	(-0.05, 0.03)	0.5902
> I	12 (20.0)	13 (21.3)	-0.04	(-0.12, 0.04)	0.2748
<b>Strata</b>					
Male Tanner Stage I	28 (46.7)	28 (45.9)	0.02	(-0.04, 0.08)	0.4566
Female Tanner Stage I	20 (33.3)	20 (32.8)	-0.05	(-0.09, 0.00)	0.0598
Male Tanner Stage > I	3 (5.0)	5 (8.2)	-0.05	(-0.26, 0.16)	0.4102
Female Tanner Stage > I	9 (15.0)	8 (13.1)	-0.05	(-0.15, 0.05)	0.3229
<b>Height Z-score Category</b>					
≤ -6	15 (25.0)	10 (16.4)	-0.06	(-0.12, -0.01)	0.0321
> -6 to ≤ -5	18 (30.0)	24 (39.3)	-0.01	(-0.05, 0.04)	0.7073
> -5 to ≤ -4	22 (36.7)	19 (31.1)	-0.03	(-0.12, 0.05)	0.4642
> -4	5 (8.3)	8 (13.1)	-0.11	(-0.21, -0.02)	0.0323
<b>AGV Category</b>					
≤ 3.5 cm /yr	19 (31.7)	19 (31.1)	0.06	(-0.03, 0.15)	0.1514
> 3.5 to ≤ 4.5 cm /yr	14 (23.3)	18 (29.5)	-0.06	(-0.10, -0.01)	0.0110
> 4.5 cm /yr	27 (45.0)	24 (39.3)	-0.04	(-0.09, 0.02)	0.1910
<b>Race</b>					
White	45 (75.0)	41 (67.2)	-0.02	(-0.05, 0.02)	0.3010
Non-White	15 (25.0)	20 (32.8)	0.02	(-0.09, 0.12)	0.7668
<b>Region</b>					
North America	27 (45.0)	26 (42.6)	-0.01	(-0.08, 0.06)	0.8564
Europe	18 (30.0)	18 (29.5)	-0.03	(-0.09, 0.03)	0.3042
Japan	3 (5.0)	4 (6.6)	Non-Est	Non-Est	Non-Est
Rest of World	12 (20.0)	13 (21.3)	-0.03	(-0.07, 0.01)	0.1231

	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Berücksichtigung der nachgereichten Daten in Tabellenformat (Anlage [13-36]) zu den Effektschätzern für die Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit und den z-Score Körpergröße.</b></p>	
S. 4 (IQWiG Bewertung)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Abschnitt 3.1.1 der Bewertung durch das IQWiG wird die Indikation etwas ungenau zitiert: „Die ACH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Vosoritid bei Patientinnen und Patienten <b>ab dem 2. Lebensjahr angewendet</b>, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es sollte hier <b>„ab 2 Jahren“</b> heißen, um Missverständnisse zu vermeiden, da das 2. Lebensjahr bereits mit dem 1. Geburtstag beginnt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Laut zugelassenem Anwendungsgebiet wird Vosoritid für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.</p>
S. 6	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass <i>“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]. Vor diesem Hintergrund scheint die vom pU angegebene, auf Geburten bezogene Häufigkeit der ACH (3,73 [95 %-KI: 3,14–4,39] pro 100 000 Geburten) eher zu einer Überschätzung der Zielpopulation von Vosoritid zu führen. Bei der ebenfalls in der</i></p>	<p>Die angegebene Spanne von ca. 340 bis 480 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell überschätzt angesehen, da Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutische Unternehmer ermittelten Geburten-bezogenen Häufigkeit der Achondroplasie sowie der Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Berechnung der Anzahl der</p>

<p><i>EUROCAT-Studie genannten Prävalenzrate von 3,05 Fällen (95 %-KI: 2,62–3,55) pro 100 000 Lebendgeburten [5] scheinen die Schwangerschaftsabbrüche und fetalen Todesfälle hingegen nicht mit eingegangen zu sein. Als weiterer Umstand, der zu einer gewissen Unsicherheit beiträgt, ist zu erwähnen, dass zwischen den verschiedenen Registern der EUROCAT-Studie deutliche regionale Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeit der ACH festzustellen sind [5].“</i></p> <p>Die Schätzung der Prävalenz der Achondroplasie ist, wie bei den meisten seltenen Krankheiten, zweifellos mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet. Es ist wichtig zu bedenken, dass 80% der Fälle der Achondroplasie zwei gesunde Eltern haben und dass die restlichen 20% der betroffenen Individuen in der Regel nur ein betroffenes Elternteil haben. Die Zahl der erwarteten Fälle der homozygoten Form der Krankheit, die oft kurz nach der Geburt zum Tode führt, ist daher sehr gering (weniger als 5%). Bei den „erkannten schwerwiegenden Anomalien“, von denen hier die Rede ist, handelt es sich daher in den allermeisten Fällen schlicht um die Achondroplasie selbst. Wie bereits in der populärwissenschaftlichen Diskussion geäußert („<i>Möglicherweise wird Vosoritid Leben retten, denn viele Eltern erfahren durch die Pränataldiagnostik schon früh in der Schwangerschaft, dass ihr Kind unter Achondroplasie leiden wird, was einen gesetzlich straffreien Schwangerschaftsabbruch rechtfertigt.</i>“[37]), besteht durchaus die Hoffnung, dass die Zahl der pränatalen Abtreibungen von Kindern mit Achondroplasie durch die Verfügbarkeit einer Behandlung sinken wird. Da wir keine belastbaren Zahlen zum elektiven Abort bei einer pränatalen Diagnose der Achondroplasie in Deutschland finden konnten, halten wir es weiterhin für besser, die auf alle Schwangerschaften bezogene Prävalenz zur Berechnung der Patientenzahlen heranzuziehen, wie im Dossier dargestellt. Dies erscheint auch deshalb sinnvoll, weil die Gesamtprävalenz der</p>	<p>Patientinnen und Patienten, bei denen sich die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen haben, bestehen.</p>
---	--

	<p>EUROCAT Studie von 3,72 (3,14-4,39) näher an der von Sachsen-Anhalt in Deutschland rapportierten Prävalenz (4.76 [2,77-7,61]) liegt, welche als einzige Region Deutschlands in der EUROCAT Studie vertreten war (Coi et al. 2019, [38]).</p>	
S. 7	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG weist darauf hin, dass BioMarins Annahme einer unwesentlich erhöhten Mortalität im Kindesalter im deutschen Versorgungskontext zu Unsicherheit führt, „– <i>unter anderem, weil sich in der Literatur Hinweise auf eine höhere Mortalität bei ACH über alle Altersgruppen hinweg finden(...).</i>“</p> <p>Es gibt hier durch die Seltenheit der Erkrankung und diverse Methodik tatsächlich eine Unsicherheit in den publizierten Zahlen. Besonders relevant erscheint eine Studie aus den USA (Hashmi et al. 2018, „Multicenter study of mortality in achondroplasia“[39]), bei der die Kindersterblichkeit aufgrund einer Kohorte von 855 Kindern, die an spezialisierten Zentren behandelt wurden, berechnet wurde, was etwa dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen würde. Hier gab es nur einen Fall von Säuglingstod (0,1%), und die Studienautoren weisen darauf hin, dass sich die Gründe der Übersterblichkeit in den letzten Jahren verschoben haben, und zwar weg vom plötzlichen Kindstod und hin zu mehr Todesfällen durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Unfälle. BioMarin führt die randomisierte BMN 111-209 (NCT04554940) Studie durch, um zu sehen, ob nach früherer Behandlung mit Vosoritid die Zahl der Indikationen für eine Dekompressionschirurgie bei Foramen Magnum Stenose vermindert werden kann. Dies hätte zwar keinen Einfluss auf die Mortalität, würde den Kindern aber einen komplexen chirurgischen Eingriff sowie weitere chronische Krankheitsfolgen ersparen. Es besteht darüber hinaus die Hoffnung, dass der unter Vosoritidbehandlung erreichte Größenzuwachs es den Kindern ermöglichen wird, die häufig gesehene Adipositas und damit verbundenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu vermeiden. Das erhöhte Risiko für Unfalltod, dem Achondroplasiepatienten</p>	Siehe Ausführungen zu den Patientenzahlen auf Seite 66f.

	<p>ausgesetzt sind, weil sie in einer für große Menschen angepassten Umwelt leben, sollte sich ebenfalls durch das verbesserte Wachstum verringern lassen.</p> <p><b>Zusammenfassend ist die im Dossier gemachte Vermutung einer vernachlässigbaren Übersterblichkeit der in Deutschland mit Vosoritid behandelten Patienten damit in unseren Augen die wahrscheinlichste Annahme.</b></p>	
S. 7	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Ohio-Fels-Längsschnittstudie auf Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie in Frage.</p> <p>Während es berechtigt ist, mit einer gewissen Abweichung zu rechnen, sollte festgestellt werden, dass die in Abbildung 3-4 dargestellten Wachstumskurven keinen Hinweis darauf geben, dass sich die Epiphysenfugen bei Achondroplasiepatienten erheblich früher schließen als bei anderen Kindern.</p> <p><b>Die durch diese Annahme verursachte Unsicherheit sollte deshalb nur zu geringfügigen Abweichungen in der geschätzten Zahl der Patienten führen und kann daher vernachlässigt werden.</b></p>	Siehe Ausführungen zu den Patientenzahlen auf Seite 66f.
S. 8	<p><b>Anmerkung:</b> Es gibt eine kleine Unschärfe bei der Berechnung der zusätzlichen Therapiekosten: <i>„Zudem berücksichtigt der pU die Schulung der Patientinnen und Patienten sowie Pflegepersonen durch eine medizinische Fachkraft [2]. Dafür zieht er die EBM-Ziffer 03230 heran (Problemorientiertes medizinisches Gespräch, das aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist: 14,24 € 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.“</i></p> <p><b>BioMarin stimmt zu, dass diese Schulung nur einmal stattfindet und hat dies auch so veranschlagt. In Tabelle 3-20 werden die</b></p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den</p>

	<p><b>Kosten als „einmalig vor Behandlung“ ausgewiesen. Die berechneten Gesamtkosten wären die Kosten im ersten Jahr der Markteinführung. In den folgenden Jahren würde sich dieser Anteil verringern. Die dadurch verursachte Unschärfe der Gesamtkosten liegt in der Größenordnung von &lt;0.1% und erscheint damit vernachlässigbar.</b></p>	<p>Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>																												
S.8	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><i>„Der vom pU angegebene Apothekenverkaufspreis von Vosoritid entspricht dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021, dem Datum der erstmaligen Listung. Entgegen der Angabe des pU beträgt der Herstellerrabatt jedoch 536,16 € und nicht 661,19 €. Demnach ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte mit 8907,63 € höhere Packungskosten als vom pU angegeben (8782,60 €).“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b></p> <p><b>Hier handelt es sich um einen Fehler im Dossier, der zu einer Unterschätzung der Kosten um 1,4 % geführt hat. BioMarin bedauert diese Ungenauigkeit und stellen hiermit die berichtigten Zahlen zur Verfügung.</b></p> <p>1) Die Berücksichtigung dieser Anpassungen hat folgende Änderungen im Abschnitt 3.3.3 <i>Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> zur Folge:</p> <p>Die <i>Tabelle 3-14 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> wird wie folgt angepasst (in rot hervorgehoben)</p>	<p><b>Kosten der Arzneimittel:</b></p> <table border="1" data-bbox="1182 539 2087 767"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Packungsgröße</th> <th>Kosten (Apotheke nabgabepreis)</th> <th>Rabatt § 130 SGB V</th> <th>Rabatt § 130a SGB V</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Vosoritid 0,4 mg</td> <td>10 PLI</td> <td>9 445,80 €</td> <td>1,77 €</td> <td>536,16 €</td> <td>8 907,87 €</td> </tr> <tr> <td>Vosoritid 1,2 mg</td> <td>10 PLI</td> <td>9 445,80 €</td> <td>1,77 €</td> <td>536,16 €</td> <td>8 907,87 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022</p> <p><b>Jahrestherapiekosten:</b></p> <table border="1" data-bbox="1182 1246 1957 1375"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Vosoritid 0,4 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €	Vosoritid 1,2 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																									
Zu bewertendes Arzneimittel																														
Vosoritid 0,4 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €																									
Vosoritid 1,2 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €																									
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient																													
Zu bewertendes Arzneimittel:																														

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenverk aufpreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Stärke, Darreichungsfor m und Packungsgröße; bei nichtmedikame ntösen Behandlungen Angaben zu deren Erstattung aus Sicht der GKV)	Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte in Euro
Vosoritid (10er Packung)	9.445,80 €	<b>8.907,87 €</b> (anstatt 8.782,60 €)

2) Der Nachfolgende Text wird wie folgt abgeändert  
(Änderungen in rot hervorgehoben)

„Wie in Tabelle 3-15 aufgeführt, ist der Apothekenabgabepreis von Vosoritid der Herstellerabgabepreis (HAP) zuzüglich des Großhandelszuschlags gemäß § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO von 38,50 Euro (Großhandelsmarge in Höhe von 3,15 %, maximal 37,80 Euro

Vosoritid	325 137,26 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)	

bezogen auf den Herstellerabgabepreis zuzüglich Sockelbetrag in Höhe von 0,70 Euro [§ 2 AMpreisVO]). Der Apothekeneinkaufspreis erhöht sich um die Apothekenmarge, die sich aus einem prozentualen Anteil von 3 % und einem Fixbetrag von 8,35 Euro plus 0,21 Euro Notdienstpauschale zuzüglich 20 Cent zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleistungen, zusammensetzt. Hierauf wird die Mehrwertsteuer in Höhe von 19% berechnet, so dass sich der Apothekenverkaufspreis in Höhe von 9.445,80 Euro pro 10er Packung ergibt. Die Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben den GKV-Nettopreis. Vom Apothekenverkaufspreis wird der gesetzliche Herstellerrabat in Höhe von 7 % gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 Euro abgezogen (§§ 130, 130a SGB V). Daraus resultiert ein Nettopreis für die GKV in Höhe von **8.907,87** (anstelle 8,782,60) Euro pro 10er Packung.“

*Die Tabelle 3-15 Berechnung GKV-relevanter Preis für Vosoritid, 10 Durchstechflaschen wird wie folgt angepasst (Änderungen in rot)*

<b>Herstellerabgabepreis (HAP)</b>	<b>7.659,45 €</b>
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO [3,15% + 0,7€; max. 37,80+0,70€]	38,50 €
<b>Taxe-EK (Apo-EK )</b>	<b>7.697,95 €</b>



Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV [3 % auf Apo-EK und 8,35€ und 0,21€ plus 0,20€]	239,70 €	
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	7.937,65 €	
Mehrwertsteuer (19 %)	1.508,15 €	
<b>Apothekenverkaufspreis</b>	<b>9.445,80 €</b>	
Patientenzuzahlung		
Herstellerrabatt [7%], §130a Abs 1 SGB V	-536,16 € (anstelle von 661,19 €)	
Apothekenrabatt, § 130 SGB V	-1,77 €	
<b>GKV-Kosten</b>	<b>8.907,87 €</b> <b>(anstelle von 8,782,60)</b>	
<p>3) Die Tabelle 3-19 Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) wird wie folgt abgeändert (Änderungen in rot)</p>		

Name der Therapie (zu beurteilen des Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population oder Patientengruppe	Medikamentenkosten pro Patient und Jahr in €	Kosten für zusätzlich benötigte GKV-Leistungen pro Patient und Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (lt. Hilfsaxe) pro Patient und Jahr in €	- Jährliche Therapiekosten pro Patient in Euro
Vosoritid	Achondroplasiepatienten, die 2 Jahre und älter sind und deren Epiphysen nicht geschlo	<b>325.137,26 €</b> (anstelle von 320,564.90)	250,96 €	nicht anwendbar	<b>325.388,22 €</b> (anstelle von 320,815.86)

	ssen sind				
Vergleichstherapie: Nicht zutreffend					

4) *Tabelle 3-20 Jahrestherapiekosten Preis/Patient/Jahr und Jahrestherapiekosten Gesamt/GKV wird wie folgt angepasst (Änderungen in rot)*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Preis/Patient /Jahr	Jahrestherapiekosten Gesamt/ GKV in Euro	Bereinigt um Anteil Patienten in klinischen Studien: 24
Vosoritid	<b>325.137,26 €</b> (anstelle von 320.564,90 €)	<b>130.705.179,00 €</b> (anstelle von 128.867.089,80 €)	<b>122.901.885,00 €</b> (anstelle von 121.173.532,20 €)
einmalig vor Behandlung			

<p>Einleitung der Behandlung und Schulung der Eltern durch einen Spezialisten: Problemorientiertes medizinisches Gespräch, das aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist - Schulung des Patienten und des Pflegepersonals [EBM GOP 03230]</p>	170,88 €	68.693,76 €	64.592,64 €	
<p>Behandlung</p>				
<p>Zuschlag zur GOP 03000 Wachstumskontrolle alle 3 bis 6 Monate: Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer</p>	57,84 €	23.251,68 €	21.863,52 €	

	lebensverändernden chronischen Erkrankung [EBM GOP 03220]				
	Zuschlag zur GOP 02330 für die intensive Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung [EBM GOP 03221]	17,80 €	7.155,60 €	6.728,40 €	
	Zuschlag zur GOP 02330 [EBM GOP 03222]	4,44 €	1.784,88 €	1.678,32 €	
	Summe	250,96 €	100.885,92 €	94.862,88 €	
	zu bewertendes Arzneimittel GESAMT	<b>325.388,22 €</b> (anstelle von 320.815,96 €)	<b>130.806.065 €</b> (anstelle von 128.967.975,72 €)	<b>122.996.747,88 €</b> (anstelle von 121.268.395,08 €)	

Differenz		<b>7.809.317,28</b> <b>€</b> (anstelle von 7.699.580,64 <b>€</b>		
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition				
<p>5) Der unter der Tabelle 3-20 aufgeführte Text wird wie folgt angepasst (Änderungen in rot).</p> <p>„Aufgrund der geschätzten Versorgungsanteile reduzieren sich die Jahrestherapiekosten um den Faktor [(Anzahl der Patienten in Studien) x jährliche Therapiekosten], mithin um 24 x <b>325.388,22</b> (anstelle 320.815,86) Euro = <b>7.809.317,28</b> (anstelle von 7.699.580,64) Euro, Tabelle 3-20.“</p>				

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-406. 2021.
2. IQWiG. Allgemeine Methoden Entwurf für Version 6.1 vom 23.08.2021. [Internet]. 2021 [Zugriff: 20 Jan 2022]. URL:<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-entwurf-fuer-version-6-1.pdf>
3. BioMarin. Anhang 1 der Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. 2022.
4. Lenhard W, Lenhard A. Computation of effect sizes [Internet]. 2016 [Zugriff: 20 Jan 2022]. URL: [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html).
5. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) [Internet]. 2008 [Zugriff: 20 Jan 2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/BJNR241200008.html>.
6. BioMarin. Table he.14.2.7.2.1a Self-Reported Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Over Time: Total Score Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
7. BioMarin. Table he.14.2.8.2.1a Self-Reported Quality of Life in Short Statured Youth (QoLISSY) Over Time: Total Score Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
8. Bergeron M, Duggins AL, Cohen AP, Ishman SL. Comparison of Patient- and Parent-Reported Quality of Life for Patients Treated for Persistent Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Oct;159(4):789-95. 10.1177/0194599818782415.
9. Cremeens J, Eiser C, Blades M. Factors influencing agreement between child self-report and parent proxy-reports on the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Aug 30;4:58. 10.1186/1477-7525-4-58.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Seite 25; Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs, Berlin 2017 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cerliponase alfa. [Internet]. 2017 [Zugriff: 24 Jan 2022]. URL:[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1979/2017-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Cerliponase-Alfa\\_D-298.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1979/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-Alfa_D-298.pdf)
11. BioMarin. 111-301 Database Lock Approval Form. 2019.
12. BioMarin. Table he.14.3.1.1a Overview of Incidence of Adverse Events Including P-Value Analysis Population: Safety (Study 111-301). 2022.
13. BioMarin. Table he.14.2.1.7a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Sex Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.

14. BioMarin. Table he.14.2.1.8a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Baseline Age Group Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
15. BioMarin. Table he.14.2.1.9a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Baseline Tanner Stage Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
16. BioMarin. Table he.14.2.1.10a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Strata Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
17. BioMarin. Table he.14.2.1.11a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Baseline Height Z-Score Category Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
18. BioMarin. Table he.14.2.1.12a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Baseline AGV Category Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
19. BioMarin. Table he.14.2.2.7a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Sex Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
20. BioMarin. Table he.14.2.2.8a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Baseline Age Group Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
21. BioMarin. Table he.14.2.2.9a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Baseline Tanner Stage Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
22. BioMarin. Table he.14.2.2.10a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Strata Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
23. BioMarin. Table he.14.2.2.11a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Baseline Height Z-Score Category Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
24. BioMarin. Table he.14.2.2.12a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Baseline AGV Category Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
25. BioMarin. Table he.14.2.3.7a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Sex Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
26. BioMarin. Table he.14.2.3.8a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Baseline Age Group Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
27. BioMarin. Table he.14.2.3.9a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Baseline Tanner Stage Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
28. BioMarin. Table he.14.2.3.10a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Strata Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.



29. BioMarin. Table he.14.2.3.11a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Baseline Height Z-Score Category Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
30. BioMarin. Table he.14.2.3.12a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Baseline AGV Category Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
31. BioMarin. Table he.14.2.7.1a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Race Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
32. BioMarin. Table he.14.2.7.2a Analysis of Covariance of Annualized Growth Velocity (AGV) at Week 52 by Region Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
33. BioMarin. Table he.14.2.7.3a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Race Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
34. BioMarin. Table he.14.2.7.4a Analysis of Covariance of Height Z-Score at Week 52 by Region Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
35. BioMarin. Table he.14.2.7.7a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Race Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
36. BioMarin. Table he.14.2.7.8a Analysis of Covariance of Upper to Lower Body Segment Ratio at Week 52 by Region Including P-Value Analysis Population: Full Analysis Set (Study 111-301). 2022.
37. DocCheck. Darf man Zwerge düngen? [Internet]. 2019 [Zugriff: 24 Jan 2022]. URL: <https://www.doccheck.com/de/detail/articles/24192-darf-man-zwerge-duengen>.
38. Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Addor MC, Alessandri JL, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet A*. 2019 Sep;179(9):1791-8. 10.1002/ajmg.a.61289.
39. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2018 Nov;176(11):2359-64. 10.1002/ajmg.a.40528.

## Anhang 1

Ergänzte Tabelle 4-1: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT

AGV (cm/Jahr)	Placebo (N = 61)	Vosoritid 15 µg/kg (N = 60)
<b>Baseline</b>		
n	61	60
Mean (SD)	4,06 (1,20)	4,26 (1,53)
Median	4,13	4,14
Min; Max	1,5; 6,7	-0,1, 6,9
<b>Woche 52</b>		
n	61	60 <sup>c</sup>
Mean (SD)	3,94 (1,07)	5,61 (1,05)
Median	3,97	5,75
Min; Max	1,3; 6,5	2,3; 8,4
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline</b>		
n	61	60
Mean (SD)	-0,12 (1,74)	1,35 (1,71)
Median	-0,37	1,44
Min; Max	-3,6; 4,5	-2,1; 6,5
<b>LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)</b>	<b>0,13</b> <b>(-0,18;</b> <b>0,45)</b>	<b>1,71</b> <b>(1,40; 2,01)</b>
<b>Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)<sup>a</sup></b>	-	<b>1,57</b> <b>(1,22; 1,93)</b>
<b>P-Wert<sup>b</sup></b>	-	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Effektstärke nach Hedge's g (95% KI)<sup>d</sup></b>	-	<b>1,284</b> <b>0,892; 1,675</b>
<p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]</p> <p><sup>a</sup> Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p><sup>b</sup> Zweiseitiger p-Wert.</p> <p><sup>c</sup> Zwei Probanden in der Vosoritid-Gruppe brachen die Studie vor Woche 52 ab. Die Werte für diese 2 Probanden wurden für diese Analyse imputiert.</p>		

<sup>d</sup> Effektstärke ermittelt mittels Hedges'g (basierend auf Lenhard, W. & Lenhard, A. (2016). Computation of effect sizes. Berechnet basierend auf: [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html). Psychometrica. DOI: 10.13140/

RG.2.2.17823.92329). Die Standardabweichung (SD) der LS mean Änderung zur Baseline wird dabei aus dem 95% Konfidenzintervall wie folgt berechnet:  $SD = (\text{Länge des Konfidenzintervalls}/3.92) * (\text{Quadratwurzel der Gruppenstärke } N)$ . SD (Vosoritid) =1,20537; SD (Placebo) = 1,25522

LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und der Ausgangswert für den z-Score Körpergröße.

AGV bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als  $[(\text{Stehhöhe bei Post-Baseline-Besuch} - \text{Stehhöhe bei Baseline})/(\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Baseline-Bewertung})] * 365,25$ . Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie in SAP beschrieben imputiert (Anhang 16.1.9).

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.1.1.1, Tabelle 14.2.1.2

Ergänzte Tabelle 4-2: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT

<b>z-Score Körpergröße</b>	<b>Placebo (N = 61)</b>	<b>Vosoritid 15 µg/kg (N = 60)</b>
<b>Baseline</b>		
n	61	60
Mean (SD)	-5,14 (1,07)	-5,13 (1,11)
Median	-5,15	-5,27
Min; Max	-7,9; -2,7	-7,7; -1,1
<b>Woche 52</b>		
n	61	60
Mean (SD)	-5,14 (1,09)	-4,89 (1,09)
Median	-5,11	-4,86
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline</b>		
n	61	60
Mean (SD)	0,00 (0,28)	0,24 (0,32)
Median	0,00	0,19
Min; Max	-0,8; 0,5	-0,4; 1,0

<b>LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)</b>	<b>-0,01 (-0,10; 0,09)</b>	<b>0,27 (0,18; 0,36)</b>
<b>Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)<sup>a</sup></b>	-	<b>0,28 (0,17; 0,39)</b>
<b>P-Wert<sup>b</sup></b>	-	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Effektstärke nach <i>Hedge's g</i> (95% KI)<sup>c</sup></b>	-	<b>0,762 (0,393; 1,131)</b>

ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]

<sup>a</sup> Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.

<sup>b</sup> Zweiseitiger p-Wert.

<sup>c</sup> Effektstärke ermittelt mittels Hedges`g (basierend auf Lenhard, W. & Lenhard, A. (2016). Computation of effect sizes. Berechnet basierend auf: [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html). Psychometrica. DOI: 10.13140/

RG.2.2.17823.92329). Die Standardabweichung (SD) der LS mean Änderung zur Baseline wird dabei aus dem 95% Konfidenzintervall wie folgt berechnet:  $SD = (\text{Länge des Konfidenzintervalls}/3.92) * (\text{Quadratwurzel der Gruppenstärke } N)$ . SD (Vosoritid) = 0,35568; SD (Placebo) = 0,37856

LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und der Ausgangswert für den z-Score Körpergröße.

z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.

Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden wie in der SAP beschrieben imputiert.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.2.1.1

## 5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Klaus Mohnike, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Kinderklinik

Datum	19. Januar 2022
Stellungnahme zu	Vosoritid - 2021-10-01-D-737, Voxzogo
Stellungnahme von	Prof. Dr. Klaus Mohnike, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Kinderklinik

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Klaus Mohnike

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit 1982 bin ich in der pädiatrischen Endokrinologie in der Diagnostik und Betreuung von kleinwüchsigen Kindern mit Achondroplasie und anderen Formen der Skelettdysplasie tätig. Ehrenamtlich bin ich Mitglied im Vorstand und wissenschaftlichen Beirat des Bundesverbandes Kleinwüchsiger Menschen und ihrer Familien (BKMF e.V.). 2013 wurde ich von der Medizinischen Fakultät der OVGU zum Leiter des mitteldeutschen Kompetenznetz für seltene Erkrankungen (MKSE) berufen. Ein Schwerpunkt des MKSE ist das Zentrum für angeborene Skelettsystemerkrankungen, ebenfalls Mitglied im BOND-ERN (European Reference Network for bone dysplasia) und im EuRR-Bone (Register für Achondroplasie u.a. Skelettdysplasien). In diesen Institutionen bin ich an der Leitlinienerstellung für Achondroplasie beteiligt. Als Prüfarzt war ich an Zulassungsstudie zu Vosoritid (BMN 111-301) sowie der open-label Extensionsstudie (BMN 111-302) beteiligt. Daher möchte ich im Folgenden sowohl zum Studienprogramm als auch zur Patientenrelevanz der Disproportionalität Stellung nehmen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Klaus Mohnike

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8 Tab. 1	<p><b>Langzeitdaten – offene Extensionsstudie / BMN 111-302</b></p> <p>Bei der ACH handelt es sich um eine seltene schwerwiegende disproportionierte Kleinwuchsform. BioMarin hat ein umfassendes Studienprogramm initiiert. Die maßgebende Studie (BMN 111-301) wurde randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert über 52 Wochen durchgeführt. Nachdem bereits in einer Phase II Studie mit anschließender Extensionsstudie die Wirksamkeit von Vosoritid über mehrere Jahre belegt wurde, war eine placebokontrollierte Fortführung der Phase III Studie aus ethischen Gründen nicht angezeigt. Die Extensionsstudie BMN 111-302 wird voraussichtlich bis zum Oktober 2024 fortgeführt und somit auch Langzeitdaten über mehrere Jahre und für viele der eingeschlossenen Studienteilnehmer Daten bis zum Erreichen der finalen Erwachsenengröße umfassen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Vosoritid wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie 301 und ergänzend die einarmige Extensionsstudie 302 berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den</p>

	<p>Der G-BA hat in seiner Bewertung den primären <b>Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ (AGV)</b> aufgrund <u>„fehlender Patientenrelevanz“</u> nicht berücksichtigt. Die fehlende Patientenrelevanz wird damit begründet, dass die Rate des Wachstums pro Zeiteinheit kein Ausdruck von Symptomlinderung darstellt und die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße durch altersadjustierte Angaben der Stehhöhe (z-Score) bereits in der Studie 301 erfasst wurde und die Wachstumsgeschwindigkeit darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse bietet.</p> <p><b>Erwiderung:</b></p>	<p>Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen keine Daten vor. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Daten der über 5-jährigen Kinder und Jugendlichen auf die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren übertragbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich in der Studie 301 ein Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber Placebo. Insgesamt ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><i>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen</p>
--	--	--



<p>Der Kleinwuchs wird meist von den Achondroplasiekindern erst mit Beginn des Schulalters im Vergleich zu den Klassenkameraden (peer-group) wahrgenommen<sup>1,2</sup>. Die Beschleunigung der Wachstumsrate durch das Studienpräparat in der offenen Extensionsstudie BMN 111-302 und in der Analyse weiterer Studiendaten über 5 Jahre ist in den Folgejahren konstant bei 75% der Referenzwerte von normalwüchsigen Kindern (3). Die bei Therapiebeginn mit dem Studienpräparat eingetretene Körperhöhendifferenz zur peer-group (negativer z-Scorewert) nimmt also im Zeitverlauf auch unter Therapie zu, jedoch deutlich weniger als bei Unbehandelten. <b>Für das Kind sind nicht die Zahlenwerte in cm, sondern der Vergleich mit der peer-group und hier auch die Veränderungen pro Zeiteinheit entscheidend.</b> Dies gilt für viele physiologische (Pubertätsverzögerung) oder pathologische Wachstumsformen mit/ ohne Therapie (Wachstumshormon) aber auch bei Großwuchs (z.B. vorzeitige Pubertät). Eine durch das Prüfpräparat verstärkte Wachstumsgeschwindigkeit wird von Kind und Sorgeberechtigten unmittelbar als Verbesserung im Zugang zu altersüblichen Aktivitäten wahrgenommen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Die Einstufung der Wachstumsgeschwindigkeit als relevant für die Patient*innen.</p>	<p>repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>
--	---

S 19-20

### **Patientenrelevanz der Proportionalität**

Die Achondroplasie zeichnet sich insbesondere durch ein disproportionalen Skelettwachstum aus. Die Einschränkungen, welche Patienten aller Altersstufen erfahren, beruhen zu großen Teilen auf der Disproportion von Ober- zu Unterkörper und / oder der rhizomelen Verkürzung der Extremitäten.

Diese unausgewogenen Proportionen führen 1. zu Fehlbelastungen der großen Gelenke und in der Folge zu degenerativen Gelenkveränderungen und Schmerzen, 2. zur pathologische Beckenkippung und Hohlkreuzbildung mit der Folge schmerzhafter degenerativer Veränderungen der Wirbelsäule (4, 5) und 3. schränken die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) erheblich ein und beeinflussen damit auch die Lebensqualität im Erwachsenenalter (4, 6, 7). In einer Studie an Achondroplasie-Erwachsenen wurde die körperliche Fitness und das Ausmaß der körperlichen Aktivität untersucht, und eine verminderte körperliche Fitness von Erwachsenen mit ACH im Vergleich zu den Referenzwerten trotz eines hohen Maßes an körperlicher Aktivität festgestellt (6). Witt et al. konnten auch bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Achondroplasie den Zusammenhang zwischen körperlichen Einschränkungen und ATL nachweisen (1). Bei Achondroplasie wirkt sich die ausgeprägte Verkürzung der Oberarme und die eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit für verschiedene Alltagstätigkeiten negativ aus (4, 5). Schulkinder sollten altersgerecht zur eigenständigen Körperhygiene, Kämmen der Haare (auch der vergrößerte Schädel erschwert dies), Zähneputzen, Ankleiden ohne Hilfe, Duschen und Badnutzung in der Lage sein. Im Sitzen auf DIN-gerechten Stuhlmöbeln erreichen

### *Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen*

Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen<sup>1</sup>“ werden nicht *per se* als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.

Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

<sup>1</sup> Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge sowie Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe.

	<p>die Füße nicht den Boden, d.h. 'die Beine schlafen ein', wenn man nicht stets einen Fuß-Hocker bereit hat.</p> <p>Die Verkürzung der Arme und Beine führt zu ungünstigen Hebelverhältnissen, d.h. ein deutlich erhöhter Kraftaufwand für alle körperlichen Tätigkeiten ist im Vergleich zu einem Normalwüchsigen erforderlich<sup>4</sup>. Weitere Folge dieser Disproportion ist ein verändertes Gangbild bei achondroplasietypischer Lordose. Auch im Armbereich führen die Hebelverhältnisse zu einer Mehrbelastung der Muskeln, die die kürzeren Knochen bewegen. Insgesamt müssen diese Muskeln viel mehr Arbeit verrichten, was auch zu einer vermehrten Ermüdung führt (6).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Zusammenfassend ist zu sagen, dass der disproportionale Körperbau sowohl zu den physischen Einschränkungen, als auch zur Beeinträchtigung der Lebensqualität beiträgt. Diese Einflüsse sind für die Patient*innen direkt erfahrbar und müssen daher als patient*innenrelevant betrachtet werden. Zudem trägt die Disproportion zu unausgeglichene Kräfteverhältnissen und Gelenkverhältnissen, die sich auf jede Bewegung im Alltag auswirkt.</p> <p>Die Einstufung der Proportionen als relevant für die Patient*innen.</p>	
--	---	--

## Literaturverzeichnis

1. Witt S. et al. Understanding, Assessing and Improving Health-Related Quality of Life of Young People with Achondroplasia- A Collaboration between a Patient Organization and Academic Medicine. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017 Nov;15(Suppl 1):109-118
2. Carl P. et al. Self-Awareness of Growing Up with Short Stature Structured Social Care for Children. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017 Nov;15(Suppl 1):78-81
3. Hoover-Fong J. et al. Vosoritide for Children with Achondroplasia: A 60-month update from an ongoing Phase 2 clinical trial. Poster ACMG Annual Clinical Genetics Meeting; 13-16. April 2021
4. Hoover-Fong J. et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone* 2021 May;146:115872
5. Vetter T. Orthopädische Probleme bei Erwachsenen. In: Mohnike K, Klingebiel K-H, Vaupel N, Zabel B, editors. *Achondroplasie und Hypochondroplasie*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2013.
6. Takken T. et al. Cardiopulmonary exercise capacity, muscle strength, and physical activity in children and adolescents with achondroplasia. *J Pediatr* 2007 Jan;150(1):26-30.
7. De Vries, O. M. et al. Physical fitness and activity level in Norwegian adults with achondroplasia  
*Am J Med Genet A*. 2021 Apr;185(4):1023-1032.

### 5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger; Zentrum für psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum	24.01.2022
Stellungnahme zu	Vosoritid / Voxzogo®
Stellungnahme von	Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger; Zentrum für psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Professorin für medizinische Psychologie und Diplomspsychologin konzentriert sich meine Forschung und klinische Praxis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, einschließlich der Bewertung der von den Patienten berichteten Ergebnisse.</p> <p>Im Folgenden nehme ich Stellung zur Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte <b>Wachstumsgeschwindigkeit</b> und der <b>Proportionalität</b> aus Sicht von ACH Patient:innen und deren Eltern, sowie der Bedeutung beider Parameter für die Lebensqualität.</p> <p>Grundlage für die Bewertung sind qualitative Studien zum Erleben von jungen ACH Betroffenen und ihren Eltern, die zum Verständnis der Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit im Selbst- und Fremdbereich durchgeführt wurden und die bei der Entwicklung eines achondroplasiespezifischen Instruments (APLES) einbezogen wurden<sup>1,2,4</sup> sowie die Arbeiten anderer Forschungsgruppen<sup>7,9</sup> wie auch internationale Konsensusstatements zur ACH<sup>6,10</sup> und aktuelle Literaturreviews<sup>8</sup>.</p> <p>Darüberhinaus ist aus entwicklungspsychologischer Perspektive bekannt und zu berücksichtigen, dass das Wachsen nicht nur ein physisches sondern auch psychologisch relevantes Charakteristikum von Kindheit und Jugend ist, wobei der Vergleich mit Gleichaltrigen bereits im Kindergartenalter ein wesentliches Element der sozialen Entwicklung ist.</p> <p>Wie schon in frühen Arbeiten zur psychosozialen Konsequenzen der ACH beschrieben (5) wurde sind Divergenzen im Größenwachstum (wie Kleinwuchs) oder in anderen sichtbaren Merkmalen (wie Körperproportionen) für die Betroffenen in Bezug auf ihr Selbstkonzept, ihr Wohlbefinden und ihre Funktionalität in der Alltagsbewältigung (z.B.</p>	<p>Siehe Ausführungen bei den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zuhause, in der Schule oder KiTa, beim Sport etc.) ein bedeutsames Problem und eine grosse Herausforderung- und dies gilt auch für ihr familiäres Umfeld, die Eltern.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Der G-BA hat in seiner Bewertung den primären <b>Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ (AGV)</b> aufgrund <u>„fehlender Patientenrelevanz“</u> nicht berücksichtigt. (---) Die fehlende Patientenrelevanz wird damit begründet, dass die Rate des Wachstums pro Zeiteinheit kein Ausdruck von Symptomlinderung darstellt und die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße durch altersadjustierte Angaben der Stehhöhe (z-Score) bereits in der Studie 301 erfasst werde und die Wachstumsgeschwindigkeit darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse biete“.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Wie verschiedene qualitative Studien zeigen, ist die Wachstumsgeschwindigkeit ein prinzipiell erfahrbares und beurteilbares Merkmal, das von älteren Kindern und Eltern als wichtiger Hinweis auf die Wachstumsdynamik herangezogen wird. Dabei steht in den Familien nicht der Vergleich mit einer Referenzpopulation im Vordergrund, sondern der individuelle Wachstumsverlauf des Kindes. Entsprechende Hinweise zur Bedeutung des Wachsens sind in den Aussagen der Eltern von ACH betroffenen Kindern in eigenen Studien<sup>1,2,4</sup> zu finden. Dies wurde</p>	<p><b>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</b></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen</p>



Stellungnehmer: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhand qualitativ erhobener Daten ebenso aus anderen Arbeitsgruppen berichtet<sup>7,9</sup>. Wenn auch der z-Score mit AGV zusammenhängt, beschreibt letztere eine psychologisch relevante Variable, nämlich die individuelle Wachstumskurve. Auch in Studien zum Größenzugewinn nach Behandlung mit rHGH bei Kindern mit endokrinem Kleinwuchs wurde festgestellt, dass der individuelle Größenzuwachs ein relevantes Outcome ist, das zudem mit der Lebensqualität positiv korreliert<sup>11</sup>.</p>	<p>bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>
	<p><i>Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ werden vom G-BA als <u>nicht patientenrelevant</u> eingestuft, da damit keine direkt für die erkrankte Person spürbare Symptomatik ausgedrückt wird. Zwar sind Einschränkungen in der Mobilität und Funktion durch ein disproportionales Verhältnis der Körpersegmente denkbar,</i></p>	<p><i>Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>jedoch erlauben laut G-BA die Endpunkte darauf keine direkten Rückschlüsse, da keine Informationen zum konkreten Zusammenhang vorgelegt wurden.</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>In Interviews erhobene und nach qualitativer Inhaltsanalyse ausgewertete Aussagen von Kindern über 7 Jahre, Jugendlichen und Eltern (von Kindern über 2 Jahre) legen nahe, dass mit zunehmendem Alter der Kinder die Proportionalität eine wesentliche Rolle für die Selbst- ( und Fremd-) wahrnehmung, für die Befindlichkeit und für die Funktionsfähigkeit spielen<sup>1,2,3,4,7,9</sup>.</p> <p>Bei der Disproportionalität handelt es sich nicht nur um eine wahrgenommene Normabweichung mit resultierenden Implikationen im sozialen Kontext, sondern auch um eine massive Beeinträchtigung in Bezug auf die autonome Alltagsbewältigung; sie ist somit patientenrelevant. Bei der Entwicklung des ACH spezifischen PRO Messinstrumentes (APLES) wurden – im Unterschied zu nicht-skelettalen, z.B. endokrinen Kleinwuchsformen- die Konsequenzen der Disproportionalität sowohl von den Kindern selbst, als auch von den Eltern umfangreich</p>	<p>Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen<sup>1</sup>“ werden nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

<sup>1</sup> Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge sowie Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe.

Stellungnehmer: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Monika Bullinger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und eindrücklich beschrieben. Als sichtbares Merkmal der ACH ist die Proportionalität durch aus als Symptom zu sehen, dessen positive Veränderung für die Betroffenen und ihre Familien essentiell sind. Auf die Bedeutung der Proportionalität weisen im Umkehrschluss auch die – sicherlich diskussionswürdigen – Interventionen wie Beinverlängerung hin, bei denen eine verbesserte Funktionalität, Befindlichkeit und soziale Akzeptanz angestrebt wird.</p> <p>Der Proportionalität Patientenrelevanz abzusprechen deckt sich weder mit den vielen oben zitierten Aussagen der Befragten zu ihrer Lebensrealität und ihrem Interventionsbedarf<sup>3</sup>, noch mit den Empfehlungen zu Outcome-Indikatoren bei ACH<sup>6,10</sup>. Aus diesem Grunde wurden auch Anstrengungen unternommen diese spezifische Herausforderung für die Lebensqualität der ACH Betroffenen messbar zu machen, z.B. über das in Entwicklung befindliche APLES Instrument im kindlichen Selbst und elterlichen Fremdbereich<sup>1,2,4</sup>. Das Problem der validen Messung der Proportionalität in klinischen Studien<sup>8</sup> ist prinzipiell lösbar und schafft die Möglichkeit, die Konsequenzen der Disproportionalität für Funktionalität, Befinden, und Lebensqualität zu beschreiben.</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1** Rachel Sommer, Janika Blömeke, Michaela Dabs, Stefanie Witt, Monika Bullinger & Julia Quitmann (2017) An ICF-CY-based approach to assessing self- and observer-reported functioning in young persons with achondroplasia – development of the pilot version of the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES), *Disability and Rehabilitation*, 39:24, 2499-2503, DOI: 10.1080/09638288.2016.1226969
- 2** Rohenkohl AC et al. Living with achondroplasia- how do young persons with disproportional short stature rate their quality of life and which factors are associated with quality of life? *Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2015 Nov;43(6):433-41, DOI: 10.1024/1422-4917/a000385.
- 3** Rohenkohl AC et al. Evaluation eines selbsthilfegestützten psychosozialen... *Klin Padiatr* 2016; 228: 17–2 DOI 10.1055/s-0035-1564106 Online-Publikation: 14.10.2015
- 4** A.C. Rohenkohl, M. Bullinger, J. Quitmann (2014) Lebensqualität bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Achondroplasie, *Orthopäde* 2014, DOI 10.1007/s00132-014-3020-9
- 5** Apajasalo, M.; Sintonen, H.; Rautonen, J.; Kaitila, I., *Eur J Pediatr.* Springer Verlag (1998) Health-related quality of life of patients with genetic skeletal dysplasia
- 6** Savarirayan R. et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia, *Nature Reviews | Endocrinology* 2021, DOI: 10.1038/s41574-021-00595-x
- 7** Pfeiffer K.M., Brod M., Smith A., Viuff D., Ota S., Charlton R.W. (2021) Functioning and well-being in older children and adolescents with achondroplasia: A qualitative study. *Am J Med Genet.* 2021;1–9, DOI: 10.1002/ajmg.a.62534
- 8** Constantinides C., Landis S.H., Jarrett J., Quinn J. and Ireland P.J. (2021) Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review, *Disability and Rehabilitation* 2021, DOI: 10.1080/09638288.2021.1963853
- 9** Pfeifer et al. A qualitative study of the impacts of having an infant or young child with achondroplasia on parent well-being, *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:351; DOI: 10.1186/s13023-021-01978-z
- 10** Cormier-Daire et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia, *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:333 DOI: 10.1186/s13023-021-01971-6
- 11** Quitmann J.H., Monika Bullinger M., Sommer R., Rohenkohl A.C., Bernardino Da Silva N.M., Associations between Psychological Problems and Quality of Life in Pediatric Short Stature from Patients' and Parents' Perspectives DOI: 10.1371/journal.pone.0153953

#### 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.)

Datum	22.01.2022
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung Vosoritid / VOXZOGO® Vorgangs-Nr.: 2021-10-01-D-737
Stellungnahme von	<p>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.) <i>Dr. Dirk Schnabel, Präsident</i></p> <p>Die Stellungnahme der DGKED als der Pädiatrischen Subspezialisierung, die primär Kinder/Jugendliche mit Skelettdysplasien multiprofessionell betreut, umfasst das Studienprogramm der Fa. Biomarin, die Patientenrelevanz der Endpunkte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) und der Disproportionalität.</p> <p>Zur stellungnehmenden Person: Dr. med. Dirk Schnabel, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED e.V.). Position: Leitender Oberarzt des Sozialpädiatrischen Zentrums für chronisch kranke Kinder und Jugendliche (SPZ), Leiter der Klinische Pädiatrischen Endokrinologie an der Charité, Universitätsmedizin Berlin. Expertise: Mitarbeiter im Zentrum für Seltene Erkrankungen, langjährige Erfahrung im Bereich der multiprofessionellen Behandlung von Patienten mit Achondroplasie und anderen seltenen Kleinwuchsformen.</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

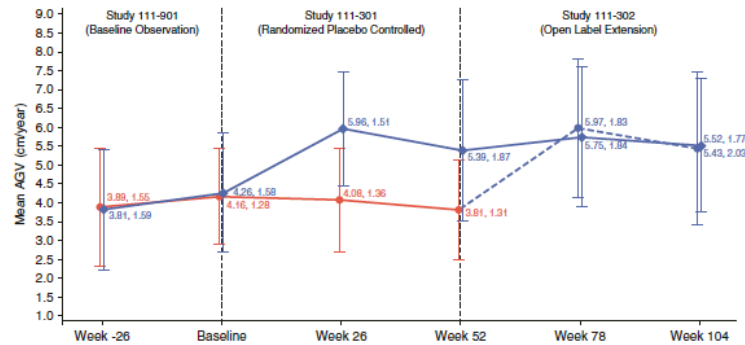
Stellungnehmer: DGKED e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vosoritid besitzt die Zulassung zur Behandlung der Wachstumsstörung bei Patienten mit Achondroplasie ab dem 2. Lebensjahr.  Am 3.1.2022 hat der G-BA seine Nutzenbewertung für Vosoritid veröffentlicht. Bewertet wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Vosoritid.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGKED e.V.

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8 Tab.1	<p>Die Studie BMN 111-301 wird vom G-BA als einzig relevante Studie für die Nutzenbewertung eingestuft.</p> <p>Es liegen Daten zu wesentlichen Aspekten aus drei weiteren Studien vor, die in die Nutzenbewertung einfließen sollten.</p> <p><u>BMN 111-302</u> (Extensionsstudie von 301) zeigt, dass die Verbesserung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) auch in Jahr 2 erhalten bleibt und die Patienten aus der Placebogruppe ab dem Zeitpunkt der Vosoritidgabe ein absolut vergleichbares Ansprechen zeigen wie die Vosoritid-Gruppe ab Studienbeginn.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Stimulation der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit auch bis zum Schluss der Wachstumsfugen anhält.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Vosoritid wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie 301 und ergänzend die einarmige Extensionsstudie 302 berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>



**Fig. 1** Line plot of mean annualized growth velocity shown in 6-month intervals starting in the baseline observation study and continuing through the randomized placebo-controlled study for 52 weeks and then into the extension study for a total of 104 weeks displayed by treatment arm derived from observed data. Numbers at each time point reflect mean annualized growth velocity in cm/year and the standard deviation. Orange and dotted blue lines represent annualized growth velocity for participants randomized to the placebo study treatment arm and the solid blue lines represent annualized growth velocity for participants in the vosoritide study treatment arm. After 52 weeks and completion of the phase 3 study, 119 children were enrolled into the extension study, where all participants received vosoritide at a dose of 15 µg/kg/day. Fifty-eight participants originally randomized to vosoritide continued vosoritide in the extension study. By week 104, n = 44 participants had standing height assessments available to determine six-month interval annualized growth velocity at the two year analysis time point. Sixty-one participants crossed over from placebo to vosoritide in the extension study and n = 47 had standing height assessments available to determine the six-month interval annualized growth velocity at the 2-year analysis time point. The cause of the missing data is disruptions to study visits due to the COVID-19 pandemic, where many site visits were replaced by virtual visits.

Savarirayan R. et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine* 2021, <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>

BMN 111-202 mit der Verlängerungsstudie BMN 111-205 zeigen den anhaltenden Therapieeffekt von Vosoritid über 5 Jahre.

### Vorgeschlagene Änderung:

Einstufung der Studien BMN 111-302, BMN 111-202 und BMN 111-205 als relevant für die Nutzenbewertung.

Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen keine Daten vor. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Daten der über 5-jährigen Kinder und Jugendlichen auf die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren übertragbar sind.

In der Gesamtschau zeigt sich in der Studie 301 ein Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber Placebo. Insgesamt ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.



<p>Seite 18, AGV</p>	<p><b>Die Wachstumsrate gemessen als jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) ist ein patientenrelevanter Endpunkt.</b></p> <p>Patientenrelevante therapeutische Effekte einer Intervention werden u.a. definiert als Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Die Effektivität einer wachstumsstimulierenden Therapie wird an dem Ausmaß der Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber dem vergleichbaren Zeitraum vor der Behandlung beurteilt. Dies kann durch die Angabe des Deltas in cm pro Jahr, sollte objektiver aber in der Veränderung des alters- und geschlechtsunabhängigen SD-Scores für die Wachstumsgeschwindigkeit erfolgen (Prader A 1989).</p> <p>Der Parameter z-score für die Stehhöhe, der vom G-BA als patientenrelevant bewertet wurde (Studie 301), ist streng abhängig von der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit.</p> <p>Patientenrelevanz bekommt die Beurteilung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit insbesondere bei den Patientengruppen mit einer primären Wachstumsstörung. Zu dieser Gruppe gehören die Patienten mit Achondroplasie. Schnelle Veränderungen des Stehhöhen-SDS werden in dieser Patientengruppe aufgrund der primären Wachstumsstörung nur bedingt erreichbar sein, während die Beurteilung der Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) sensibler ist.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p><i>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\pm 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p>
----------------------	---	---

	Für den (klinischen) Alltag, als auch für die Kommunikation mit den Patienten stellt die AGV einen wichtigen patientenrelevanten Parameter da.	Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Seite 19 und 20	<p><b>Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment</b></p> <p><b>Verhältnis der Körperproportionen</b></p> <p>Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung das Verhältnis des oberen zu unterem Körpersegment und die Verhältnisse der Körperproportionen (Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge; Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge; Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge; Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe als <i>nicht patientenrelevant</i> eingestuft.</p> <p>Patienten mit Achondroplasie erreichen ohne eine wachstumsstimulierende Therapie (z.B. Vosoritid) eine Erwachsenengröße zwischen 120 und 130 cm. Die Erkrankung gehört zur Gruppe der Skelettdysplasien, die durch einen disproportionierten Kleinwuchs gekennzeichnet ist. Durch den zugrundeliegenden molekulargenetischen Defekt bei der Achondroplasie (Mutation im FGFR3-Gen) liegt bei den Patienten ein rhizomeler Kleinwuchs vor, bei dem besonders die proximalen Anteile der Extremitäten verkürzt sind. Der erhebliche Kleinwuchs der Achondroplasie-Patienten ist im Wesentlichen auf deren ausgeprägte Disproportionierung zurückzuführen.</p> <p>Der Kleinwuchs bis zu 130 cm Körpergröße wird der Status einer Behinderung unter offiziellen medizin- und sozialrechtlichen</p>	<p><i>Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen</i></p> <p>Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen<sup>1</sup>“ werden nicht <i>per se</i> als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

<sup>1</sup> Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge sowie Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe.

Gesichtspunkten zuerkannt. Der Grad der Behinderung (GdB) beträgt bis zu dieser Körperhöhe mindestens 50%.

Die Disproportionalität führt bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen im täglichen Leben zu erheblichen Einschränkungen, wie z.B. bei der Körperhygiene oder beim Toilettengang, wo ihnen durch die sehr kurzen Oberarme eine Reinigung zumeist nur eingeschränkt möglich ist, sie auf externe Hilfe angewiesen sind.

*Pauli R. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:1. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>*

Es kommt bei den Betroffenen aber auch zu gravierenden biomechanischen Limitierungen durch die pathologischen Hebelverhältnisse der Knochen und Muskeln: da der Oberschenkelknochen deutlich verkürzt ist, muss der entsprechende Muskel mehr Arbeit leisten, um eine Beugung beziehungsweise Streckung im Hüftgelenk zu erzeugen. Gangstudien bei Kindern mit Achondroplasie ergaben, dass es durch das Missverhältnis des Oberkörpers zu der Beinlänge und die damit veränderten biomechanischen Veränderungen, wie zum Beispiel des nach vorn gekippten Beckens, zu einem signifikant langsameren Gang kommt. Auch haben die Patienten durch ihre anatomischen Veränderungen eine deutlich reduzierte Gehstrecke und eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit.

*Kieran D. Lower limb biomechanics during gait in children with achondroplasia. Journal of Biomechanics 2021. 10.1016/j.jbiomech.2021.110313*

Die verkürzten Extremitäten gehen des Weiteren auch mit erheblichen funktionellen Einschränkungen im Alltag einher, wie z.B. der Erreichbarkeit von Türklinken, Nutzung von Sanitäranlagen, Fahrscheinautomaten...

In Folge dieser erheblichen funktionellen Einschränkungen werden psycho-soziale Probleme verschiedenster Ausprägung,

	<p>wie Depression, Ängste, ein gestörtes Selbstwertgefühl, beschrieben und bedürfen nicht selten einer Intervention.</p> <p><b>Disproportionalität hat eine ausgeprägte Patientenrelevanz.</b></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Einstufung des Verhältnisses des oberen zum unterem Körpersegment und die Verhältnisse der Körperproportionen (Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge; Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Knie- bis Fersenlänge; Verhältnis von Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge; Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe) als patientenrelevant.</p>	
--	--	--

## Literaturverzeichnis

- Savarirayan R. et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine* 2021, <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>
- Kieran D. Lower limb biomechanics during gait in children with achondroplasia. *Journal of Biomechanics* 2021. 10.1016/j.jbiomech.2021.110313
- Pauli R. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:1. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>
- Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl.* 1989 Jun; 52:1-125.

### 5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Tilman Rohrer, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Datum	22. Januar 2022
Stellungnahme zu	Vosoritid/VOXZOGO®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Tilman Rohrer Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Allg. Pädiatrie und Neonatologie Leiter Sektion f. pädiatrische Endokrinologie u. Diabetologie Universitätsklinikum des Saarlandes

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Verfügbarkeit von VOXZOGO® (Wirkstoff: Vosoritid) ist erstmalig eine medikamentöse, zielgerichtete Therapie der Achondroplasie möglich.</p> <p>Das Studienprogramm zu Vosoritid – inklusive der Extensionsstudien – belegt die anhaltende Wirksamkeit der Substanz. Zudem ist positiv hervorzuheben, dass ein umfassendes Pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan (PIP)) aufgestellt wurde, welches auch schwerwiegende Komorbiditäten wie beispielsweise die Foramen Magnum Stenose adressiert. Insgesamt stellt Vosoritid eine richtungsweisende Therapieoption mit einem erheblichen Nutzen für die Patienten dar.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18	<p><b>Anmerkung:</b> <b>Zur Patientenrelevanz von Endpunkten</b></p> <p>Der G-BA führt in seinem Bericht an, dass die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (annual growth velocity (AGV)) keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p> <p><u>„Patientenrelevanz“</u></p> <p>.... „Wachstumsgeschwindigkeit wird über die Änderung der Körpergröße pro Zeiteinheit erfasst. Die Rate des Wachstums ist jedoch kein Ausdruck der Symptomlinderung und bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die erkrankte Person ab. Die tatsächlich wahrnehmbare Änderung der Körpergröße ist in Studie 301 durch altersadjustierte Angaben der Stehhöhe erfasst. Wachstumsgeschwindigkeit bietet darüber hinaus keine relevanten Erkenntnisse, sodass diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wird.“</p> <p>Die Nichtanerkennung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit („AGV“) als</p>	<p><i>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur</p>



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanter Parameter ist nicht nachvollziehbar. Ein verbessertes Wachstum und die alters- und geschlechtsadjustierte Stehhöhe („Z-Score“) stehen in engem Zusammenhang und führen letztlich zu einer Verbesserung der finalen Erwachsenengröße (final adult height (FAH)) – welche eine der Hauptziele der medikamentösen Behandlung der Achondroplasie (ACH) darstellt.</p> <p>Die ACH ist gekennzeichnet durch eine starke Kleinwüchsigkeit – ca. –6 Standard Abweichungs Scores (Standard Deviation Score (SDS; Vielfaches der Standardabweichung)) im Vergleich zur durchschnittlichen Größe für gleichaltrige und gleichgeschlechtliche Kinder, Jugendliche und Erwachsene.</p> <p>Kleinwuchs wird gemäß der relevanten S1-Leitlinie [AWMF Leitlinie Kleinwuchs Registernummer 174 - 004] beschrieben als ein zu langsames oder zu früh endendes Wachstum. Im Fall der ACH führt der krankheitsverursachende Gendefekt – eine heterozygote Mutation im Gen FGFR3 – zu einem stark verlangsamten Wachstum. Zudem erfahren die betroffenen Kinder und Jugendlichen keinen pubertären Wachstumsspur. Der Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) wird somit eine</p>	<p>klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diagnostische Relevanz zuteil (Referenzwerte s. Tabelle 1 der S1-Leitlinie). Darüber hinaus stellt sie jedoch auch die für die Betroffenen eine „erfahrbare“ Veränderung der Körpergröße dar und beeinflusst damit eine „spürbare Symptomatik“. Der „Z-Score“ bzw. die SDS ist für mittel- und langfristige Vergleiche die wissenschaftliche Maßeinheit der Wahl. Für das kurzfristige Ansprechen auf eine Therapie ist dahingegen die verbesserte Wachstumsgeschwindigkeit ein empfindlicherer Parameter, der auch subjektiv empfunden wird. Dies zeigt sich beispielsweise in die Notwendigkeit neuer Kleidung – deren Größenangaben sich in der Bekleidung für Kinder bis 14 Jahre auf die Körpergröße in Zentimeter beziehen (50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92 cm etc.).</p> <p>Nicht ohne Grund spricht man im deutschen Sprachraum von „Heranwachsenden“ bzw. definiert das Ende der Kindheit bzw. Jugend als „Erwachsene“, denn Wachstum und Wahrnehmung der eigenen Körpergröße tragen entscheidend zur psychologischen Reifung bei. Zudem steht auch das Erreichen motorischer Meilensteile - wie beispielsweise das Gehen - in Abhängigkeit zur psychomotorischen Entwicklung, welche stark durch die physiologische Kompetenz (hier: Körpergröße) beeinflusst ist.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits oben erwähnt sind die AGV und die FAH eng miteinander verknüpft. Nur durch Erreichen eines verbesserten jährlichen Wachstums, kann letztlich das Therapieziel – eine verbesserte Stehhöhe im Erwachsenenalter (FAH) – erreicht werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Da der G-BA sowohl die Stehhöhe selbst als auch die alters- und geschlechtsadjustierte Stehhöhe („Z-Score“) als patientenrelevant einstuft, ist auf Grundlage der oben dargelegten Ausführungen zur engen Verknüpfung dieser einzelnen Parameter auch die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) als patientenrelevant anzuerkennen.</p>	
Seite 8 und 9 Punkt 2.1	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Studienbasis für die Nutzenbewertung</b></p> <p>Bei der Achondroplasie handelt es sich um eine seltene Erkrankung (Inzidenz 1 von 25.000 Lebendgeborenen (Wynn J, et al. Am J Med Genet A. 2007;143A(21):2502-2511)). Dennoch hat der pharmazeutische Unternehmer nicht nur 5-Jahres-Langzeitdaten aus der Phase II, sondern</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Vosoritid wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie 301 und ergänzend die einarmige Extensionsstudie 302 berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch Daten über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren für die Probanden der pivotalen (ausschlaggebenden) Phase-III-Studie zur Nutzenbewertung vorgelegt. Insgesamt wurden weit über 100 Patienten in die Studien eingeschlossen.</p> <p>Je kürzer das Zeitintervall zwischen einzelnen Größenmessungen ist, desto geringer sind die messbaren Unterschiede, und damit wiederum werden die Anforderungen an zuverlässige, technisch korrekte Messungen höher. Da häufige Messungen die Präzision insgesamt verbessern, beurteilen Kinderärzte das Wachstum in der Regel durch mehrere Messungen. Die kontinuierliche Erfassung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über mehrere Jahre – wie in den vorliegenden Langzeitstudien zu Vosoritid – unterstützt somit die Validität der Studienergebnisse. Auch wenn nur eine kleine Kohorte (n=10) der Studie BMN 111-205 mit der zugelassenen Dosierung von 15 µg/kg behandelt wurde und die Studie ein offenes Design aufwies, bestehen sie den Vergleich mit den Studiendaten der Phase III. Insgesamt belegen die Daten einen konsistenten Anstieg der AGV als auch eine Verbesserung des Z-Scores für die Körpergröße über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren. Es gibt keine Tachyphylaxie - es gibt also keinen Abfall der Therapie-</p>	<p>Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen keine Daten vor. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Daten der über 5-jährigen Kinder und Jugendlichen auf die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren übertragbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich in der Studie 301 ein Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber Placebo. Insgesamt ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA einen Anhaltspunkt</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkung im zeitlichen Verlauf: der Therapieeffekt bleibt über Jahre stabil (Savarirayan R. et al., N Engl J Med 2019; 381:25-35 DOI: 10.1056/NEJMoa1813446). Die Studien BMN 111-202 und 111-205 sind in der Bewertung zu berücksichtigen, da es in den Gruppen und den Jahren mit der Dosis von 15 µg/kg/Tag zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Körpergröße kam. Dabei konnte im Monat 60 der Studie eine mittlere Verbesserung des Größen-Z-Scores (<math>\pm</math>SD) von 0,78 (<math>\pm</math>0,70) nachgewiesen werden (Hoover-Fong et al., Poster anlässlich des ACMG Annual Clinical Genetics Meeting 2021).</p> <p>Die Studien BMN 111-301 und 111-302 sind ebenfalls in der Bewertung zu berücksichtigen, da nach 104 Behandlungswochen ein Zuwachs im Z-Score der Körpergröße von +0,44 (95%-Konfidenzintervall: 0,25, 0,63) nachgewiesen werden konnte (Savarirayan et al., Genetics in Medicine 2021).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Insbesondere die Daten zur Langzeitexposition über 60 Monate aus den Phase-II-Studien sind für die Klinik von Interesse und sollten daher bei der Nutzenbewertung ebenfalls berücksichtigt und evaluiert werden. Darüber hinaus sind die Wirksamkeitsdaten über diesen Zeitraum bei der Bewertung des Nutzens heranzuziehen, da sie Belege für einen anhaltenden Effekt liefern. Die Ergebnisse der Phase II und Phase III belegen einen konsistenten, nachhaltigen Behandlungseffekt, welcher von klinischer Relevanz ist und daher auch aus endokrinologisch-klinischer Sicht in die Bewertung einfließen sollte.</p>	
<p>Seite 19 - 20</p>	<p><b>Anmerkung:</b> <b>Körperproportionen</b></p> <p>Kinder mit Achondroplasie fallen in der Regel schon bei Geburt, oft bereits pränatal durch den relativ großen Kopf und die kurzen Arme und Beine auf. Hüftgelenke und Ellbogen können oft nicht ganz gestreckt, Knie- und Handgelenke jedoch überstreckt werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern besteht eine ausgeprägte Muskelhypotonie, die zu einer im Vergleich langsameren motorischen Entwicklung führt. Der Schädel zeigt einen zu großen Hirnschädel mit einem zu kleinem Mittelgesicht mit</p>	<p>Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen</p> <p>Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ werden nicht per se als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.</p> <p>Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kurzer Nase und eingesunkener Nasenwurzel. Im Laufe des Wachstums verstärken sich diese Disproportionalitäten dann weiter und beeinträchtigen das Aussehen und die Funktionalität des Bewegungsapparates. Im Erwachsenenalter kommt es durch die bestehenden Gelenkfehlstellungen zu vorzeitigen Verschleißerscheinungen insbesondere im Bereich der Wirbelsäule und Hüfte. Diese Merkmale stellen die Betroffenen vor Herausforderungen bei der Selbstversorgung, der unabhängigen Fortbewegung, beim Autofahren und bei der Bewältigung vieler anderer Alltagstätigkeiten und -aufgaben. Eine Funktionsbeurteilung für Jugendliche und Erwachsene mit Achondroplasie kann dabei helfen, Einschränkungen der Aktivitätskapazität und der Teilhabe in dieser Gruppe zu erkennen und frühzeitig geeignete Hilfsangebote oder Umwelthanpassungen zur Förderung der Unabhängigkeit zu veranlassen (Savarirayan et al. Nature Reviews Endocrinology 2021). Somit sind die verschiedenen Parameter zur Disproportionalität greifbar patientenrelevant. Nach 60 Behandlungsmonaten konnte in der Studie eine mittlere Abnahme des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörper um 0,14 nachgewiesen werden</p>	<p>Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Hoover-Fong et al., Poster anlässlich des ACMG Annual Clinical Genetics Meeting 2021).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Einschätzung der Daten zu Proportionalität als relevant für Patienten.</p>	



## Literaturverzeichnis

- AWMF Leitlinie Kleinwuchs, Registernummer 174 – 004
- Wynn J, et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(21):2502-2511
- Savarirayan R. et al., C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med* 2019; 381:25-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1813446
- Savarirayan R. et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genetics in Medicine* 2021, <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>
- Hoover-Fong J. et al. Vosoritide for Children with Achondroplasia: A 60-month update from an ongoing Phase 2 clinical trial. Poster presented at the ACMG Annual Clinical Genetics Meeting: April 13–16, 2021
- Savarirayan R. et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nature Reviews Endocrinology* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>

## 5.6 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	19.01.2022
Stellungnahme zu	Vosoritid/Voxzogo®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Dr. Denise Kuckelsberg Brucknerstraße 1 55127 Mainz

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.01.2022 eine Nutzenbewertung zu Vosoritid (Voxzogo®) von BioMarin International Limited veröffentlicht (1).</p> <p>Vosoritid ist für folgendes Anwendungsgebiet zugelassen:</p> <p style="padding-left: 40px;">Achondroplasie (ACH) bei Patientinnen und Patienten ab dem 2. Lebensjahr, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.</p> <p>Vosoritid (Voxzogo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der G-BA lediglich die Studie BMN 111-301 heran.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16; Tab. 5	<p><b>Zulassungsrelevante Endpunkte wurden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</b></p> <p>Anmerkung: Der G-BA zieht zulassungsrelevante Endpunkte, wie z. B. Wachstumsgeschwindigkeit nicht zur Nutzenbewertung heran. Dies widerspricht der Einschätzung der Zulassungsbehörde, die den Endpunkt folgendermaßen bewertet: <i>“The primary efficacy variable in study 111-301 was the annualised growth velocity which is a key indicator of skeletal growth; well-documented over the paediatric age range; highly sensitive to factors that impact growth negatively or positively; and easily and objectively measurable in an accurate non-invasive manner.”</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Novo Nordisk vertritt die Position, dass der Endpunkt „Wachstumsgeschwindigkeit“ patientenrelevant ist und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p>	<p><i>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p>

## Literaturverzeichnis

- 1) Gemeinsamer Bundesausschuss. 2022. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Vosoritid. Datum der Veröffentlichung: 03.01.2022. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5156/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Vosoritid\\_D-737.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5156/2021-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Vosoritid_D-737.pdf). (letzter Zugriff am 17.01.2022)

## 5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.1.2022
Stellungnahme zu	Vosoritid (Voxzogo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Januar 2022 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Vosoritid (Voxzogo®) von BioMarin International veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Vosoritid ist zugelassen für die Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der zulassungsbegründenden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle Vorteile bei der Veränderung der Stehhöhe (z-Score). Zugleich werden einige weitere Endpunkte (u. a. der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit) nicht herangezogen. Der Hersteller stuft den Zusatznutzen von Vosoritid für die Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren als erheblich und für die anderen Altersgruppen als nicht-quantifizierbar ein. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. u. a. der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit sowie weitere Endpunkte wie Verhältnis von oberem zu unterem</p>	<p><i>Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit</i></p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Körpersegment, Verhältnis der Körperproportionen) nicht berücksichtigt wurden. Begründet wird dies mit „<i>fehlender Patientenrelevanz</i>“. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA wider-spricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründen-den Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (<math>\cong 0</math>) dargestellt. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.</p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.</p> <p>Der primäre Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Vosoritid (D-737)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 7. Februar 2022

von 13:30 Uhr bis 14:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin International Limited:**

Frau Dr. Reichert

Herr Füllbier

Frau Kruiskamp-Kuls

Herr Butt

Frau Dr. Paddock (Dolmetscherin)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Kinderklinik (OVGU):**

Herr Prof. Dr. Mohnike

Angemeldete Teilnehmende für das **Zentrum für psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:**

Frau Prof. Dr. Bullinger (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED):**

Herr Dr. Schnabel

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum des Saarlandes (Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie) (UKS):**

Herr Prof. Dr. Rohrer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zur Fortsetzung der Anhörungen am heutigen Montag. Wir beschäftigen uns nun mit dem Wirkstoff Vosoritid, der Markteinführung eines Orphans zur Behandlung von Achondroplasie bei Kindern ab zwei Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 3. Januar 2022, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer BioMarin International Limited, als Fachgesellschaften und Kliniker die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, Herr Professor Dr. Mohnike von der Kinderklinik der Universität Magdeburg, Frau Professor Dr. Bullinger vom Zentrum für psychosoziale Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Herr Professor Tilman Rohrer von der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie an der Uniklinik des Saarlandes, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Novo Nordisk Pharma GmbH sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für BioMarin, den pharmazeutischen Unternehmer, sind zugeschaltet Frau Dr. Reichert, Herr Füllbier, Frau Kruiskamp und Herr Dr. Butt sowie Frau Dr. Paddock als Dolmetscherin, Herr Professor Dr. Mohnike von der Kinderklinik der Universität Magdeburg – Frau Professor Dr. Bullinger vom Zentrum für psychosoziale Medizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ist nicht zugeschaltet –, Herr Dr. Schnabel von der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, Herr Professor Dr. Rohrer von der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Frau Dr. Stückemann und Frau Dr. Kuckelsberg von Novo Nordisk sowie Herr Bussilliat vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ist jemand zugeschaltet als Experte oder Stellungnehmer, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend zum Wirkstoff, zum Krankheitsbild und zur Dossierbewertung der Fachberatung Medizin Stellung zu nehmen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Füllbier, bitte schön.

**Herr Füllbier (BioMarin):** Vielen Dank. – Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses Arzneimittel! Im Namen von BioMarin möchten wir uns für die Einladung zur heutigen Anhörung herzlich bedanken. Es geht, wie wir schon gehört haben, um den Wirkstoff Vosoritid, Handelsname Voxzogo, für die Behandlung von Achondroplasie.

Zunächst möchte ich Ihnen gerne wie üblich die anwesenden Vertreter von BioMarin vorstellen. Frau Dr. Anja Reichert ist Medical Director für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Frau Siri Kruiskamp verantwortet den Bereich Market Access. Thomas Butt leitet den Bereich Health Economical Outcome Research. Da Herr Butt englischsprachig ist, wird er von Dr. Silvia Paddock übersetzt, die uns zusätzlich als externe Beraterin im Prozess der Dossiererstellung begleitet hat. Uns ist bewusst, dass diese Sprachbarriere die Diskussion an der einen oder anderen Stelle möglicherweise etwas erschweren wird. Uns war es aber wichtig, heute mit dem Team anwesend zu sein, das Ihnen als Gremium die fachkundigsten Antworten auf Ihre Fragen geben kann. Mein Name ist Fabian Füllbier. Ich leite das kommerzielle Team für die eingeführten Produkte bei BioMarin in Deutschland.

„Mensch Fabian, bist du gewachsen!“, diesen Spruch habe ich in meiner Kindheit des Öfteren auf Familienfeiern gehört. Die Feststellung meiner Tante damals bestätigt das, wovon man bei Kindern in der Regel ausgeht: Sie wachsen. Der Satz zeigt auch, dass die Wachstumsgeschwindigkeit von unseren Mitmenschen wahrgenommen wird. Ohne zu

wissen, ob ich der Kleinste oder der Größte in der Klasse war, stellte meine Tante fest, dass sich meine Körpergröße verändert hatte und dies ein Zeichen dafür war, dass ich mich gesund entwickelte.

In dem von uns eingereichten Dossier und in der Stellungnahme haben wir die Endpunkte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit sowie z-Score ausführlich mit Daten belegt und beschrieben. Bevor wir in die eher technische Diskussion über diese Daten einsteigen, möchte ich uns daher gern ganz praktisch vor Augen führen, dass wir in unserer Kindheit sowohl die Wachstumsgeschwindigkeit als auch unsere relative Körpergröße im Vergleich zu unseren Klassenkameraden und Freunden wahrgenommen haben.

Die Achondroplasie ist eine Erkrankung, mit der den Kindern dieses Erlebnis weitestgehend vorenthalten bleibt. Darüber hinaus führt die Achondroplasie, so wie in unserem Dossier ausführlich dargestellt, im Laufe des Lebens durch die Disproportionalität zu chronischen Schmerzen und zu erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag, zu Hause, im Kindergarten, in der Schule oder auf der Arbeit. Die Achondroplasie wird in so gut wie allen Fällen von ein und derselben Mutation im FGFR3-Gen verursacht. Das hat zwei Konsequenzen. Einerseits verstehen wir den Krankheitsmechanismus sehr gut, was zur Entwicklung von Vosoritid, der ersten zielgerichteten Behandlung, geführt hat. Andererseits bedeutet dies auch, dass es eine recht geringe phänotypische Variation gibt. Wir können daher in unseren Studien auf etablierte Wachstumskurven zurückgreifen und haben sehr zuverlässige Referenzwerte. In unserer klinischen Phase-III-Studie erhielten Kinder in der Kontrollgruppe ein ganzes Jahr lang täglich Injektionen mit einem Placebo. Wir sind sehr dankbar, dass die Kinder diese Belastung auf sich genommen haben, und hoffen, dass uns allen bewusst ist, dass dieser Teil einer Studie auf keinen Fall länger als unbedingt nötig andauern sollte. Wir haben im Dossier ausführliche Daten zu längeren Beobachtungsperioden unter Open-Label-Bedingungen vorgelegt und hoffen, dass diese aufgrund der besonderen Bedingungen berücksichtigt werden, insbesondere aufgrund unserer sehr guten Vorkenntnisse des zu erwartenden Wachstums bei Menschen mit Achondroplasie.

Wir haben außerdem Vergleiche zu externen Kontrollen beigefügt, die bestätigen, dass der Effekt von Vosoritid über die gesamte Beobachtungsperiode und bis zu fünf Jahren nachhaltig erhalten bleibt. Wir sind überzeugt davon, dass sich langfristig die Lebensqualität der behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten verbessern wird. Das lässt sich aber erst mit einiger Verzögerung messen. Ich möchte auch dies gerne anhand eines Beispiels abschließend deutlich machen. Als Kind ist es ein großer Spaß, von den Eltern im Einkaufswagen durch den Supermarkt geschoben zu werden, nach Dingen im Regal zu greifen oder sich etwas anreichen zu lassen. Im Verlauf der Zeit und insbesondere dann, wenn man ein selbstständiges Leben führen möchte, ist diese Abhängigkeit aber problematisch. In Vorbereitung auf die Einführung von Vosoritid durfte ich mit einem jungen Mann sprechen, der Achondroplasie hat. Er hat es sich angewöhnt, nur abends, kurz vor Ladenschluss, einkaufen zu gehen, weil ihm die Blicke der Mitmenschen unangenehm waren, wenn er sich an den Regalen abmühen musste.

Gegebenenfalls haben Sie noch offene Fragen. Wir bedanken uns für die Gelegenheit, Ihnen diese als Gruppe nun beantworten zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Füllbier, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, weil das ein wesentlicher Ansatzpunkt in deren Stellungnahmen zur Dossierbewertung war. Sie haben in Ihren Stellungnahmen ausgeführt, dass Sie eine hohe Patientenrelevanz, bezogen auf die Endpunkte „Wachstumsgeschwindigkeit“, „Verhältnis der Körperproportionen“ und „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ sehen, und vor diesem Hintergrund eine Betrachtung dieser Daten angemahnt. Vielleicht könnten Sie das, was Sie in Ihren Stellungnahmen geschrieben haben, kurz vortragen. – Wer möchte das von den Klinikern tun? – Bitte schön, Herr Professor Mohnike.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Vielleicht kurz zu meiner Person. Ich bin seit Anfang der 80er-Jahre mit dem Thema Skelettdysplasie beschäftigt, bin Endokrinologe und habe praktisch über viele Jahre eine Wachstumssprechstunde geleitet. Im Gegensatz zu einem proportionierten Kleinwuchs hat der disproportionierte Kleinwuchs den großen Nachteil, dass man zum Beispiel bei der Körperhygiene – ich sag es ganz plump –, wenn man auf der Toilette gewesen ist, sich selbst nicht abwischen kann, weil die Arme zu kurz sind und die Beweglichkeit im Ellbogenbereich eingeschränkt ist. Um das zu umgehen, gab es bis heute nur die Möglichkeit, sich den Oberarm operativ verlängern zu lassen, was natürlich eine erhebliche Prozedur ist. An dieser Stelle kann man sehen: Dieses Problem ist für die Leute, die sich die Arme haben verlängern lassen, viel größer als der Kleinwuchs. Manche haben beide Operationen, an den Armen und an den Beinen, über sich ergehen lassen.

Ein letzter Punkt zu den Proportionen. Ein solches Kind wird meistens mehr gehänselt, weil es mit den kurzen Armen, mit den O-Beinen, mit den kurzen Beinen stärker auffällt, als wenn es einen proportionierten Kleinwuchs hätte.

Zu dem Punkt Wachstumsgeschwindigkeit können wir vielleicht an anderer Stelle Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mohnike. – Herr Professor Rohrer, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Rohrer (UKS):** Kurz zu meiner Person. Auch ich bin Kinderendokrinologe, auch in einer Wachstumssprechstunde und leite seit 20 Jahren im Saarland diesen Bereich. Wir sehen durch die Behandlung kurzfristige Erfolge. Aber wir haben weitere Studien mit der 202 und der 205, die über zwei, bis zu fünf Jahren Daten zeigen. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist für uns in der Wissenschaft ein Maß, das kurzfristig eine Veränderung zeigt, was man auch in den beigefügten Publikationen sieht. Was für uns wichtig ist, um langfristige Effekte auf das Wachstum zu sehen, sind die Veränderungen der Körperhöhe, die wir in Standardabweichungsscores, also korrigierten Standardabweichungen, für Alter und Geschlecht ausdrücken, damit sie vergleichbar sind. Aus meiner Sicht ist es wichtig, diese Punkte in die Berücksichtigung hineinzunehmen, da sie eine deutliche Verbesserung des Kleinwuchses im Laufe der Studien – zwei Jahre, fünf Jahre – zeigen und auch signifikant zeigen, dass die Standardabweichung bei den Körperhöhen zu den Gleichaltrigen geringer wird. Das ist ein sehr wichtiger Punkt bei den Verbesserungen. Wir sehen auch etwas zweites Erfreuliches, nämlich dass die Wachstumsgeschwindigkeit in diesen 60 Monaten, in diesen fünf Jahren, nicht abfällt. Die Zunahme des Wachstums bleibt erhalten. Es ist kein Gewöhnungseffekt, keine Tachyphylaxie zu sehen. Das halte ich persönlich für sehr wichtig. – Ich denke, zu den Proportionen kommen wir gleich noch. Aber das ergänzend zu Herrn Professor Mohnike.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Professor Rohrer. – Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Dr. Schnabel?

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Vielleicht zu meiner Person. Ich leite die klinische pädiatrische Endokrinologie an der Charité, habe seit vielen Jahrzehnten eine Skelettdysplasiesprechstunde und bin der aktuelle Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie. Ich bin mit diesem Krankheitsbild und der Betreuung dieser Patienten seit vielen Jahren betraut. Wenn ich ergänzen oder verstärken darf, was meine Vorredner gesagt haben: Es handelt sich bei der Achondroplasie um einen primären Kleinwuchs. Das heißt, diese Patienten haben durch den Gendefekt einen strukturellen Defekt am Knochen. Effekte auf das Wachstum in dieser Patientengruppe mit primären Wachstumsstörungen sind immer ganz langsam und nur in der Summation erfassbar, zum Beispiel in einer Veränderung der Körperhöhen-SDS. Von daher ist für die Patienten, die sehen wollen, wie der Effekt der täglichen Spritzen ist, so etwas wie die Erfassung der Wachstumsgeschwindigkeit ein viel sensiblerer und empfindlicherer Parameter, der die Patienten weiter unterstützt, die Compliance verstärkt, mit dieser Therapie fortzufahren.



Die beiden Kollegen haben schon gesagt, dass die Patienten dadurch geprägt sind, dass sie einen disproportionierten Kleinwuchs haben, das heißt, die oberen Anteile von Arm und Bein sind besonders verkürzt. Das führt im Alltag zu den von Herrn Mohnike beschriebenen hygienischen Problemen, aber auch zu dem Problem des Nichterreichens von Türklinken, Fahrscheinautomaten oder Regalen in Geschäften in gewisser Höhe. Wir hoffen – das sieht man tendenziell in den Studienergebnissen –, dass diese Patienten neben einer Verbesserung der Endlänge über die Summation, über die Jahre vielleicht aus einem Status herauskommen und eine Körperhöhe von über 140 cm erreichen. Das ist die definierte Grenze für eine Schwerbehinderung. Wir hoffen, dass sich nicht nur die Körperhöhe verbessert, sondern auch die Körperproportionen, und die Patienten dadurch einen leichteren Alltag haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schnabel. – Herr Jantschak von der KBV, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe einige Fragen, die sich um den Themenkomplex Disproportionalität drehen. In der RCT konnte – so habe ich das dem EPAR entnommen – nicht klar gezeigt werden, dass sich ein Effekt auf die Körperproportionen ergibt. Wie lange müsste man beobachten, um hier möglicherweise einen Effekt ableiten zu können?

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Vielleicht kann ich darauf antworten, weil ich Teilnehmer der Studie war, eines der Studienzentren dieser internationalen Studie. Es ist so, dass man im ersten Jahr tatsächlich dadurch, dass die Gruppe heterogen war – das sind Kinder zwischen fünf Jahren und der Pubertät –, einen Effekt auf die Proportionen nicht so gut nachweisen kann, wie wenn es etwas homogener wäre, wenn man eine Gruppe präpubertär zwischen fünf und zehn Jahren und eine zweite Gruppe bis zur Pubertät hätte. Aber es gibt inzwischen aus den 60-Monats-Daten international signifikante Zeichen, dass sich Oberlänge/Unterslänge – sprich Wirbelsäulenwachstum zur Beinlänge – im Sinne einer Verbesserung der Beinlänge signifikant darstellen lässt. Wie viel braucht man? Ich schätze, drei, vier Jahre sind notwendig, um diesen Effekt in unserer kleineren Gruppe nachzuweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mohnike. – Herr Dr. Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** In diese Studiengruppe – das hat Herr Mohnike auch gesagt – waren Patienten zwischen fünf und zwölf Jahren eingeschlossen. Wir kennen von anderen Krankheitsbildern, dass, wenn wir diese Patienten relativ frühzeitig behandeln, im ersten oder zweiten Lebensjahr, der Effekt auf die Körperproportionen stärker ist. Die Kinder, die einen starken primären Kleinwuchs haben, verlieren insbesondere in den ersten Lebensjahren an Länge und an Proportionen. Wir haben Hoffnung, dass wir mit der Zulassung ab dem zweiten Lebensjahr schneller einen Effekt auf die Körperproportionen sehen werden. Es wird keine Normalisierung der Körperproportionen geben. Darüber dürfen wir uns keinen Illusionen hingeben. Aber schon Verbesserungen können hilfreich sein und den Patienten die von Herrn Mohnike beschriebenen aufwendigen und schmerzhaften Verlängerungsoperationen ersparen helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Schnabel. – Herr Jantschak, Nachfrage?

**Herr Dr. Jantschak:** Herr Mohnike hat erwähnt, dass möglicherweise das Kollektiv, das in der 301er-Studie untersucht worden ist, heterogen ist. Es läuft eine weitere Studie, die 206er-Studie, die das jüngere Kollektiv untersucht. Meinen Sie, dass es aussichtsreicher ist, aus dieser Studie, wenn die Daten vorliegen, zur Disproportionalität positive Ergebnisse zu sehen?

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Nein, ich meine schon die 301. Wenn sie als 302 offen weitergeführt wird, kann man die Proportionen schon sehen, die Fünf-Jahres-Daten, die sich im Moment aus mehreren Studien zusammensetzen. Ich gehe aber davon aus, dass die sich auch schon in der offenen Verlängerungsstudie von 301 darstellen. Das glaube ich schon.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mohnike. – Herr Rohrer, Sie hatten nonverbal kommuniziert. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (UKS):** Ich möchte bestärken, was die Kollegen Schnabel und Mohnike gesagt haben. Von den Fünf-Jahres-Daten gab es ein Poster, einen wissenschaftlichen Beitrag aus dem letzten Jahr, der gezeigt hat, dass sich das Missverhältnis von Oberkörper zu Unterkörper um den Quotienten 0,14 verändert hat, und das kontinuierlich. Das ist ein Poster vom letzten Jahr, das ich beigefügt hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine kurze Rückfrage an den pU. Liegen uns die Fünf-Jahres-Daten aus der Extensionsstudie auch vor?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das vom pU beantworten?

**Herr Füllbier (BioMarin):** Ich denke, das kann Thomas Butt beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Mister Butt.

**Herr Dr. Butt (BioMarin, konsekutiv übersetzt von Frau Dr. Paddock):** Hier spricht Thomas Butt, verantwortlich für gesundheitsökonomische Ergebnisforschung. Ja, wir haben die Fünf-Jahres-Resultate präsentiert. Sie wurden, wie der Experte erwähnt hat, bereits als Konferenzposter präsentiert. Wie schon erwähnt, haben wir gesehen, dass sich sowohl die Verbesserungen der Wachstumsgeschwindigkeit als auch der Set Score über die weitere Observationsperiode erhalten hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Butt, danke schön, Frau Paddock. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet? – Frau Kallenbach wird uns gleich sagen können – das Poster ist weniger interessant –, ob es Bestandteil des Dossiers ist. – Haben Sie weitere Fragen, Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage zum Thema Wirkmechanismus, bezogen auf die Disproportionalität. Der Wirkstoff ist, wie ich das verstanden habe, ein positiver Regulator des Knochenwachstums, insbesondere bei den schon etwas älteren Kindern, wo die Disproportionalität stärker ausgeprägt ist. Wenn dieses Medikament eingesetzt wird, wie wirkt sich das konkret im Gesamtkörper aus? Wird dort mehr oder weniger ein Längenwachstum in allen Epiphysen ausgelöst? Könnte das auch dazu führen, dass faktisch ein großer Mensch mit Disproportionalität vorliegt, bei dem das Längenwachstum weniger Einfluss auf diesen Faktor hat? Das könnte möglicherweise eher mit verstärkten gesundheitlichen Problemen einhergehen. Ich habe das Stichwort Hebelwirkung gelesen. Ist das auch möglich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Dr. Reichert hat sich gemeldet, bitte schön.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Wir haben keinerlei Hinweise darauf, dass es jemals zu dem kommt, was Sie gesagt haben. Deshalb haben wir die Körperproportionen sehr genau studiert, auch in den kürzeren Zeitfenstern, und haben gesehen, dass es so ist, wie Sie angedeutet haben. Das wirkt auf alle offenen Epiphysen gleichermaßen, sodass dann das Wachstum proportional weiter verläuft. Die Ein- oder Zwei-Jahres-Daten zu den Körperproportionen bleiben entweder gleich – es ist keinerlei Verschlechterung zu sehen –, oder es gibt einen Trend zur Verbesserung, in die richtige Richtung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, sind Sie zufrieden? Ich bin nicht so ganz zufrieden.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Vielleicht kann ich noch einen Zusatz bringen. Es läuft jetzt in England, in Australien und in den USA eine Studie, wie sich das auf die Wirbelsäule und auf das Foramen magnum auswirkt. Obwohl wir keine Informationen haben, ist natürlich die Herangehensweise, dass man sagt: Weil das Medikament an allen Stellen wirkt, wo der

Wachstumsprozess über das NPR2 angesteuert wird, ist ein Effekt zu erreichen. Der wiederum läuft in unterschiedlichen Zeitetappen ab. In dem Hinterhauptsloch wird es in den ersten zwei Lebensjahren sein. Im Bereich der Lendenwirbelsäule wird es erst mit zehn, zwölf, vierzehn Jahren sein. So hat jede Knochenstruktur ihren eigenen Zeitablauf. Prinzipiell ist es so, dass das Medikament nicht auf die Röhrenknochen begrenzt ist, sondern überall da wirkt, wo der NPR2-Rezeptor vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mohnike. – Herr Jantschak, zufrieden?

**Herr Dr. Jantschak:** Das heißt, es ist nicht ausgeschlossen, dass, wenn es möglicherweise zu spät eingesetzt wird, es zu orthopädischen Problemen führen könnte.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Die orthopädischen Probleme treten viel früher auf. Beobachtet man Unterschenkel, Oberschenkel, wie sich O-Beine oder X-Beine ausbilden: Das entsteht mit der Einschulung des Kindes, also mit fünf, sechs Jahren, und nimmt immer mehr zu, aber beim unbehandelten Kind. Beim behandelten Kind würde man eher sagen: Man findet einen Einstieg. Die Orthopäden benutzen den Eight-Plate-Modus, wo man das relativ sehr gut lenken kann. Wenn man eine Therapie hat, die an der Wachstumsfuge noch mehr Möglichkeiten bietet, dass das Wachstum gelenkt werden kann, dann kann man erwarten, dass sich die orthopädischen Probleme eher verbessern. Zum Beispiel verstärken sich die O-Beine nicht mehr. Aber das sind – so sehen Sie es sicherlich auch – Spekulationen aus dem, was man kennt, was ich seit Mitte der 80er-Jahre bei meinen Patienten gesehen habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mohnike. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Das führt ein wenig in die Richtung: Wenn ich die Disproportionalität angelegt habe und ein gleichmäßiges Wachstum auslöse, kann die Disproportionalität eigentlich weniger stark behoben werden. Man löst kein Wachstum insbesondere in den Extremitäten aus, sondern möglicherweise auch im Rumpf. Oder liege ich da falsch, habe ich einen Denkfehler?

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Wir haben bis jetzt nur die Beobachtung aus der 60-Monats-Studie, dass sich die Extremitäten verlängern, dass die Extremitäten stärker zunehmen. Es ist nicht so, dass die Beine irgendwann aufhören zu wachsen, und dann wächst nur noch die Wirbelsäule. Ich hätte keinerlei Hinweise, dass man auf so etwas kommt. Die Lenkung der Verkrümmung des Oberschenkels oder Unterschenkels wird auch so gemacht, auch beim gesunden Kind ohne Achondroplasie, indem man diese Wachstumstendenz in der Pubertät ausnutzt. Da ist noch Potenzial drin. Wie das bei der Achondroplasie unter den Bedingungen von Vosoritid aussieht, kann ich nicht voraussagen. Ich würde eher sagen: im Sinne einer Möglichkeit, die Proportionen weiter zu verbessern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Misevic-Kallenbach von der FB Med, bitte.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Ich werde bei den Körperproportionen bleiben und die klinischen Experten fragen. Sind die von Ihnen beschriebenen Auswirkungen für uns in der Nutzenbewertung denkbar gewesen? Wir haben diese Konsequenzen besser in den Lebensqualitätsfragebögen abgebildet gesehen, beispielsweise aus dem Verhältnis von Oberkörper zu Unterkörper. Da hatten wir Probleme, zu interpretieren, welche Bedeutung das tatsächlich hat. Inwiefern werden die Proportionsmaße im klinischen Alltag verwendet? Nehmen Sie das zur Verlaufskontrolle? Entscheiden Sie anhand dieser Maße beispielsweise über Begleittherapien und, wenn ja, wie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Wer möchte von den Klinikern beginnen?

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Bei der internationalen Studie war ein Projekt dabei; V FIM nannte sich das. Da wurde über Alltagsdinge befragt. Das haben wir alle halbe Jahre während der Studie und während der Analogstudie 302 gemacht. Da wurden solche Punkte herausgehoben: Ist das Kind alleine in der Lage, die Duschhebel zu betätigen? Ist das Kind in der Lage – um es plump zu sagen –, sich den Po abzuwischen? Ist das Kind in der Lage, die Zahnpastatube aufzumachen? Das waren alle Faktoren, die in irgendeiner Weise auf die Proportionen abzielten, auf Kriterien, die die Lebensqualität stark beeinflussen. In diesen Bereichen gab es eine Verbesserung. Ich kann nur unmittelbar von meinen Patienten sagen, dass es im Alltag große Hindernisse sind, wenn ein Zehnjähriger nicht alleine in die Badewanne steigen kann oder nicht alleine die Zahnpastatube aufmachen kann oder sich nicht alleine die Haare kämmen kann. Das sind schon enorme Auswirkungen auf die Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mohnike. – Ergänzend, Herr Rohrer.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (UKS):** Vielleicht zu dem Anfang der Frage. Ja, in unseren Wachstumsambulanzen betreuen wir auch die Menschen mit Skelettdysplasien und disproportioniertem Kleinwuchs. Um aber auch die milden Formen zu erkennen, messen wir routinemäßig die Körperproportionen. Das war Ihre erste Frage. Wir messen routinemäßig die Sitzhöhe, die gesamte Körperhöhe und die Armspannweite und ziehen hieraus Konsequenzen für die Diagnostik.

Ergänzend zu Ihrem Punkt von der Lebensqualität: Auch Teilhabe mit Gleichaltrigen oder auf dem Spielplatz oder auch die Verwendung eines Bobby-Cars oder auch eines Laufrades führt dazu, dass Anpassungen erfolgen müssen, dass diese Dinge körperpositionsgerecht so angepasst werden müssen, dass die Kinder eine Teilhabe am Leben haben können. Auch da schauen wir hin, auch da unterstützen wir mit Hilfsmitteln. Das wird berücksichtigt, darauf wird eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Rohrer. – Herr Schnabel, gibt es aus Ihrer Sicht Ergänzungsbedarf?

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Man muss unterscheiden zwischen einem proportionierten Kleinwuchs und einem disproportionierten Kleinwuchs. Wir haben es bei der Achondroplasie mit einem disproportionierten Kleinwuchs zu tun, der zu den beschriebenen Problemen im Alltag bei diesen Patienten führt. Selbstverständlich versuchen wir in unseren multiprofessionellen Settings mit einer Hilfsmittelversorgung, mit einer adäquaten Versorgung mit einem Tisch oder Stuhl im Unterricht in der Schule, auf die Disproportionierung einzugehen, um, wie Herr Rohrer das gesagt hat, diesen Patienten trotz ihrer erheblichen Handicaps eine möglichst gute Teilhabe zu ermöglichen. Von daher sind unsere Intentionen in der Betreuung bei disproportioniertem Kleinwuchs ganz andere als bei einem proportionierten Kleinwuchs. Wir nutzen in der Diagnostik – auch das hat Herr Rohrer gesagt – die Auxologie, das Messen verschiedenster Körperproportionen, um zum Beispiel herauszubekommen, um welche Art des Kleinwuchses es sich bei diesen Patienten handelt. Bei der Achondroplasie haben wir den großen Vorteil, dass wir das relativ leicht molekulargenetisch sichern können. Weltweit gibt es nur ganz wenige verschiedene Mutationen in diesen Genen. Von daher ist die Diagnosestellung bei Patienten mit Achondroplasie keine so große Hürde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schnabel. – Frau Misevic-Kallenbach, Sie haben wieder das Wort.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Das hilft, vielen Dank. – Ich würde gerne noch den pU zu den Fünf-Jahres-Daten fragen. Soweit ich das übersehe, stammen die Fünf-Jahres-Daten nicht aus der Extensionsstudie zum dargestellten RCT 301, sondern aus der Phase-II-Dosiseskalierungsstudie 202 mit der Extensionsstudie 205, in der zehn Kinder die maßgebliche Dosis von 15 µg pro Kilogramm Körpergewicht erhalten haben. Ich möchte kurz nachfragen, ob ich das richtig sehe oder ob es sich hier wirklich um die Extensionsdaten aus der Studie 301 handelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Reichert, bitte schön.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Das sehen Sie ganz richtig. Die Fünf-Jahres-Daten gehören zu der Phase-II-Studie und nicht zu dem RCT, zu der Phase-III-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Reichert. – Frau Misevic-Kallenbach.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Ich danke Ihnen. – Ich würde gerne meine zwei letzten Fragen anschließen. Die erste geht wiederum an BioMarin. Wir hatten im vorgelegten RCT keine selbstberichteten Daten für die Lebensqualität der Fünf- bis Siebenjährigen, weil die nicht erhoben wurde. Für diese Altersgruppe wurde die Lebensqualität fremdberichtet erhoben. Wir hatten allerdings keine entsprechende Auswertung für die Fünf- bis Siebenjährigen vorliegen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme angekündigt, dass diese Daten mit der mündlichen Anhörung vorliegen könnten. Deswegen möchte ich fragen, ob das mittlerweile der Fall ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU?

**Herr Dr. Butt (BioMarin, konsekutiv übersetzt von Frau Dr. Paddock):** Das ist richtig. Wir haben jetzt die Daten für PedsQL und Lebensqualität. Für die Veränderungen von Baseline zur Woche 52 für die Caregiver Reported Lebensqualität war der Mittelwert für das Placebo 1,1, Standardabweichung von 12,74 und der Mittelwert für Vosoritid minus 0,07, hier die Standardabweichung 17,29. Der p-Wert war hier 0,6829. Für den Caregiver Reported QoLISSY haben wir einen Mittelwert für Placebo von plus 2,85 mit einer Standardabweichung von 15 und einem Mittelwert bei Vosoritid von minus 0,27 mit einer Standardabweichung von 14,84. Hier war der p-Wert 0,2605. Keine dieser Unterschiede waren statistisch signifikant. Wie bereits erwähnt, setzen wir die Sammlung dieser Daten in den Extensionsstudien fort. Wir glauben, dass über längere Sicht diese Werte den anthropomorphischen Messungen folgen werden und eine Verbesserung sichtbar werden wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Kallenbach, wir brauchten das schriftlich, auch wenn es nicht statistisch signifikant ist, glaube ich sagen zu können. Meine Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer, das, was Mister Butt gerade gesagt hat, auf einen Zettel zu schreiben und im Laufe der Woche hier einzureichen, damit wir es haben. – Frau Kallenbach, Sie hatten eine weitere Frage an die Experten.

**Frau Misevic-Kallenbach:** Ja, vielen Dank. – Die klinischen Experten möchte ich hinsichtlich der älteren Jugendlichen fragen. Wir haben für Vosoritid eine Zulassung ab dem zweiten Lebensjahr, bis die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Im maßgeblichen RCT war die älteste teilnehmende Person zu Studienbeginn 14,9 Jahre alt. Wir fragen uns, ob das das oberste Altersspektrum für die Behandlung infrage kommender Kinder auch in Deutschland darstellen würde oder ob Vosoritid auch noch für ältere Jugendliche in Betracht käme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Vielen Dank für die Frage. – Das Entscheidende für einen Behandlungsstart in einem höheren Alter hängt sehr davon ab, wie sich das Skeletalter bei diesen Patienten gestaltet. Das Skeletalter wird im Wesentlichen durch Hormone gesteuert, in der Pubertät im Wesentlichen durch die Östrogene bei den Mädchen und Testosteron bei Jungen. Es könnte durchaus sein, dass diese Patienten nicht unbedingt eine altersgerechte Pubertätsentwicklung haben und damit vielleicht zwar chronologisch 14 Jahre alt sind, biologisch aber vielleicht einem zwölfjährigen Mädchen entsprechen. Von daher kann man das absolute Alter nicht als Maßstab nehmen, sondern muss sich am Skeletalter orientieren, auch wenn das Skeletalter bei Patienten mit einer Skelettdysplasie immer etwas schwieriger zu beurteilen ist als bei einem gesunden, unauffälligen Skelett. Nichtsdestotrotz entscheidet die Offenheit der Epiphysenfugen über die Indikation für diese Adoleszenten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schnabel. – Haben die beiden anderen Kliniker etwas hinzuzufügen? – Herr Mohnike.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Ich kann mich komplett anschließen. Man hat neben der Knochenreife auch Pubertätszeichen. Wenn ein Mädchen die Regel hat, die Menarche ist gekommen, hat sie ein wesentlich geringeres Restwachstum. Wir beurteilen das auch an der Hodengröße. Auch wenn die Knochenreife manchmal schwer zu beurteilen ist, haben wir weitere Kriterien, nach denen wir das beurteilen können. Vielleicht eine Einzelbeobachtung: Einer meiner Studienpatienten war tatsächlich 15 Jahre alt und hat mit der Pubertät noch nicht begonnen. Dem würde ich zubilligen, dass er noch eine Phase von zwei, zweieinhalb Jahren hat, wo er von der Therapie profitieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mohnike. – Herr Rohrer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (UKS):** Es ist genau so, wie die beiden Kollegen das ausgeführt haben. Wir werden natürlich auf all diese Dinge Rücksicht nehmen und nur bei Aussicht auf einen positiven Effekt zu einer Therapie raten. Wenn sich die Wachstumsfugen schließen, ist das nicht indiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Misevic-Kallenbach, weitere Fragen?

(Frau Misevic-Kallenbach: Nein, danke schön!)

Danke schön. – Frau Teupen, PatV, bitte schön.

**Frau Teupen:** Ein Teil wurde schon beantwortet. Mir war nicht ganz klar, was Sie zu den Daten der Lebensqualität gerade gesagt haben. War das von den Kindern ab acht Jahren selbstberichtet, oder ging es um die elternberichtete Lebensqualität? Sie sollten Analysen zu Kindern ab acht Jahren nachreichen. Ist das auch signifikant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Mister Butt.

**Herr Dr. Butt (BioMarin, konsekutiv übersetzt von Frau Dr. Paddock):** Die waren Caregiver Reported, in der Regel von den Eltern.

**Frau Teupen:** Und die Ergebnisse zu den selbstberichteten ab acht Jahren? Vielleicht können Sie dazu noch einen Satz sagen.

**Herr Dr. Butt (BioMarin, konsekutiv übersetzt von Frau Dr. Paddock):** Wir haben diese Daten nicht nach dieser Altersgruppe separat vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Teupen?

(Frau Teupen: Schade! Das war es schon!)

Frau Schütt, GKV-SV.

**Frau Dr. Schütt:** Danke. – Wie sehen Sie die zukünftige Dauer der Therapie? Wenn die Kinder, wie Sie berichtet haben, vorzugsweise in möglichst geringem Alter mit der Therapie beginnen – zwei bis drei Jahre hatten Sie genannt –, wie lange wird die Therapie bis zum Ende ungefähr dauern? Sie sagten eben, bis die Epiphysen sich schließen. Welchen Zeitraum nehmen Sie an? Das sind sicher zehn Jahre plus. Können Sie dazu Aussagen treffen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schütt. – Herr Schnabel.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Der Patient startet im ersten Lebensjahr. Es hängt damit zusammen, dass die Wachstumsfugen – sie heißen Syndesmosen – im Hinterhaupt des Kopfes relativ schnell verknöchern und zu einer Enge des Hinterhaupts führen und damit potenziell zu einer Kompression des Rückenmarks. Deswegen ist anzustreben, dass man möglichst im ersten Lebensjahr des Patienten startet und so lange weitermacht, bis sich die Wachstumsfugen schließen. Das kann sehr unterschiedlich sein. Wenn man im ersten Lebensjahr startet und bis zum 15. oder 16. Lebensjahr weitermacht, ist das wahrscheinlich keine unrealistische Behandlungsdauer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schnabel. – Herr Mohnike.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Die Zulassung geht ab 24 Monate, ab vollendetem zweitem Lebensjahr. Deswegen würde ich schon sagen, bei Mädchen werden es zehn, elf Jahre sein, bei Jungs könnte es länger sein, weil die Pubertät später kommt. Aber das ist der Zeitraum, würde ich annehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe, Herr Rohrer nickt. – Frau Schütt.

**Frau Dr. Schütt:** Könnten Sie uns den in der Studie gezeigten Endpunkt von der Stehhöhe, den z-Score, verdeutlichen, was der LS mean, die Differenz von 0,28, für die Patienten bedeutet? Welchen Zuwachs an Größe haben sie erfahren, und wie verteilt sich das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schütt. – Wer kann dazu etwas sagen? – Bitte schön, Frau Reichert.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Dadurch, dass wir die beiden Parameter parallel ausgewertet haben, die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, sieht man genau, dass die 0,28-Verbesserung im z-Score den 1,57 cm zusätzliches Wachstum pro Jahr entsprechen. Hier war auch die Verteilung angegeben, die Range. – Ich sage es Ihnen sofort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sie schauen. – Frau Schütt, haben Sie noch eine andere Frage?

(Frau Dr. Schütt: Nein, ich habe keine weitere Frage!)

– Dann warten wir auf die Frau Reichert – um den Druck ein bisschen zu erhöhen.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** Vielleicht kann ich, während Frau Reichert ganz in Ruhe sucht, sie lässt sich bestimmt nicht aus der Ruhe bringen, –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das tut sie auch nicht. Herr Schnabel, bitte.

**Herr Dr. Schnabel (DGKED):** – dazu ausführen: Wir sehen in der RCT-Phase einen Zuwachs von 1,5 cm mehr an Wachstum gegenüber der unbehandelten Gruppe. Wenn wir davon ausgehen – zumindest die Fünf-Jahres-Daten stimmen uns sehr optimistisch –, dass die 1,5 cm sich jedes Jahr fortgesetzt haben, gehen wir optimistisch davon aus, dass das nach zehn Jahren Therapie am Ende ein Delta von 15 cm Zuwachs gegenüber einer unbehandelten Gruppe ist, dann haben diese Patienten mit den 15 cm Zuwachs durchaus die Möglichkeit, mit ihrer Endgröße in einen Bereich zu kommen, der vielleicht oberhalb von 140 cm ist, wo der Grad der Schwerbehinderung erst einsetzt. Das ist eine große Hoffnung, die man hat. Die Daten, die wir im Moment haben, stützen zumindest die Annahme eines anhaltenden wachstumsstimulierenden Effekts von Vosoritid.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schnabel. – Frau Reichert.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Das ist von den kleinsten Quadraten 1,22 bis 1,93, die Verbesserung in Zentimetern pro Jahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schütt, okay?

(Frau Dr. Schütt: Ist okay, danke schön!)

Dann erhält Herr Innig, Patientenvertretung, das Wort.

**Herr Innig:** Guten Tag! Ich möchte kurz das Thema Proportionalität ansprechen. Die 15 cm, die Herr Schnabel gerade ansprach, sind eher an den Extremitäten und nicht am Rücken zu beobachten? Das wäre mein Verständnis des Therapieprinzips. Oder habe ich da etwas falsch verstanden?

**Herr Prof. Dr. Mohnike (OVGU):** Die 15 cm verteilen sich auf Rücken und Beinlänge. Die Beinlänge macht einen größeren Anteil aus als der Rücken. Sonst würde es eine Normalisierung der Proportionen ausmachen. Das wird sicherlich nicht eintreten. Es wird vielmehr eine Verbesserung der Proportionen geben. Wenn man 15 cm übersetzt, sind es vielleicht 9 cm Beine und 6 cm Wirbelsäule oder so etwas. Aber das ist alles nur prognostiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mohnike. – Herr Innig, Nachfrage.

**Herr Innig:** Das reicht mir erst einmal, vielen Dank. – Ich habe noch eine andere Frage: Wie lange läuft die Extensionsstudie noch?

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

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Die Verlängerungsstudie Phase III, die 302, läuft bis Dezember 2024; so ist das geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und die 206er?

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Die 206er ist im Moment noch in der Rekrutierungsphase und dann noch ein Jahr placebokontrollierter Vergleich. Das dauert noch etwas.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Innig, weitere Frage?

(Herr Innig: Vielen Dank, das war's!)

Danke. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern gewünscht, auf die aus seiner Sicht wichtigen Punkte einzugehen, über die wir in der letzten knappen Stunde gesprochen haben. Wer macht das wieder? Sie, Herr Füllbier?

**Herr Füllbier (BioMarin):** Das mache ich gerne, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Anhörung! Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Wir bedanken uns für Ihre Fragen, die sehr vielseitig waren, und sind hoffnungsfroh und optimistisch, dass Ihre offenen Punkte damit geklärt werden konnten.

Ich freue mich, dass wir heute noch einen Einblick insbesondere darin bekommen haben, welche Herausforderungen die Menschen mit Achondroplasie im Alltag erleben. Die Experten sind an einigen Stellen darauf eingegangen. Wachstumsgeschwindigkeit und z-Score, dieser kausale Zusammenhang ist aus unserer Sicht damit als patientenrelevant einzustufen. Auch sind wir überzeugt, dass das durch Achondroplasie bedingte disproportionale Wachstum die Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft beeinträchtigt und somit auch das Verhältnis der Körperproportionen als patientenrelevant anzuerkennen ist.

In diesem Zusammenhang möchten wir herausstellen, dass die Proportionalität einen Krankheitswert besitzt und damit unabhängig von der Lebensqualität betrachtet und bewertet werden sollte.

Abschließend sind wir zuversichtlich, mit den von uns vorgelegten Daten im Dossier, in der schriftlichen Stellungnahme sowie heute einen quantifizierbaren Zusatznutzen für Vosoritid belegen zu können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die Experten und die Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens, die uns die Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich in die Bewertung einbeziehen.

Damit schließe ich diese Anhörung und verabschiede mich von den externen Teilnehmern.

Schluss der Anhörung: 14:28 Uhr