

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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/Unterlänge – 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 non-verbal 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 alles 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 käm-men 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