

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Vosoritid (VOXZOGO®)*

BioMarin International Ltd.

## **Modul 3 A**

*Achondroplasie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 30.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	56
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	56
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65

3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	66
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	67

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Symptome und Komplikationen der Achondroplasie, adaptiert nach [16] .....	21
Tabelle 3-2: LQ-Ergebnisse in ACH, adaptiert von Gollust et al., 2003 [47] .....	23
Tabelle 3-3 - Beeinträchtigte Aktivitäten des täglichen Lebens aufgrund von Achondroplasie.....	23
Tabelle 3-4: Errechnung der Prävalenz der ACH aufgrund der Geburtenprävalenz .....	27
Tabelle 3-5: Erwartete Entwicklung der Prävalenz.....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-7: Schätzung des Alters des Verschlusses der Epiphysenfugen basierend auf der Fels-Längsschnittstudie [67]. .....	29
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-12: Dosierungsschema nach Gewichtsbändern während der Zulassungsstudie BMN 111-301 .....	40
Tabelle 3-13: Dosierungsschema laut Fachinformation.....	41
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-15: Berechnung GKV-relevanter Preis für Vosoritid, 10 Durchstechflaschen.....	43
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	45
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	46
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	47
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten Preis/Patient/Jahr und Jahrestherapiekosten Gesamt/GKV .....	48
Tabelle 3-21: Unerwünschte Reaktionen bei Patienten, die mit Vosoritid behandelt wurden.....	55
Tabelle 3-22 : Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	58

Tabelle 3-23: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und  
Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken ..... 61

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des  
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 66

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1 - Enchondrale vs. intramembranöse Ossifikation (links), disproportionaler Kleinwuchs-Phänotyp (Mitte) und ausgeprägte Hyperlordose der Wirbelsäule in einem seitlichen Röntgenbild (rechts). Modifiziert nach Herlihy [3] und Pauli et al. [1]. ....	15
Abbildung 3-2: Molekulare Pathogenese der Achondroplasie: Ungleichgewicht zwischen FGFR3- und CNP-Signalen. Quelle: BioMarin. ....	17
Abbildung 3-3: Wachstumskurven modifiziert nach Neumeyer et al., 2021 [4], basierend auf einer hauptsächlich deutsch-schwedischen Kohorte von Kindern mit Achondroplasie . Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bei Jungen und Mädchen mit Achondroplasie im Alter von 5 bis 14 Jahren (Population mit erheblichem Zusatznutzen) beträgt etwa 3,6 cm pro Jahr, verglichen mit etwa 5,8 cm pro Jahr in der Standardpopulation. ....	18
Abbildung 3-4: Wachstum bei Achondroplasie. Links: Zunehmendes Wachstumsdefizit, modifiziert in Anlehnung an Merker et al., 2018 [4, 14]. Rechts: Vergleich der Wachstumskurven, modifiziert in Anlehnung an Pauli et al. 2019 [1]. ....	19
Abbildung 3-5: Wachstumsgeschwindigkeit, Achondroplasie im Vergleich zum durchschnittlichen Wachstum. Quelle: Hoover-Fong et al., 2017 [15]. ....	19

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACH	Achondroplasie
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AGV	Annual Growth Velocity (Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit)
BMN	BioMarin
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CSR	Clinical Study Report (Studienreport)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUROCAT	Europäisches Register für seltene Krankheiten
FAH	Final Adult Height (Erwachsenengröße)
FDR	First-Degree Relative (Verwandter ersten Grades)
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR3	FGF-Rezeptor 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAP	Herstellerabgabepreis
HNO	Hals, Nase, Ohren
LQ	Lebensqualität
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MwSt	Mehrwertsteuer
NPR	Natriuretisches Peptid Rezeptor B

PAES	Post-Approval Efficacy Study
PASS	Post-Approval Safety Study
PK	Pharmakokinetik
PL	Package Leaflet (Packungsbeilage)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk-Management-Plan
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SKU	Stock Keeping Unit
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
VersMedV	Versorgungsmedizin-Verordnung



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

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

Vosoritid hat am 24. Januar 2013 für die Indikation Achondroplasie durch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency; EMA) den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten [1]. Der Orphan Drug-Status wurde im Rahmen der Zulassung bestätigt [2]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden durch die Zulassung als belegt. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vosoritid basiert auf den Studienberichten von 5 Studien in dem zugelassenen Anwendungsgebiet, darunter die randomisierte, Placebo-kontrollierte 1-Jahres-Studie (BMN 111-301) mit dem primären Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) und ihre Erweiterungsstudie BMN 111-302 sowie ihre vorausgehende prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901), 5-Jahres-Daten aus einer Phase-2-Studie (BMN 111-202/BMN 111-205) mit vergleichenden Daten zum natürlichen Wachstumsverlauf sowie Extrapolationsschätzungen zur endgültigen Erwachsenengröße (final adult height; FAH).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Anwendung von Vosoritid fand am 16.03.2021 statt (Beratungsanforderung: 2020-B-406). Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei Vosoritid um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug). Für Vosoritid ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Während des Gesprächs wurde die Frage erörtert, welche Therapie im Falle einer regulären (nicht-Orphan Drug) Nutzenbewertung als Vergleichstherapie für Vosoritid anzusehen wäre. Der G-BA stellte dazu fest, dass dies „Best Supportive Care“ wäre, mit der folgenden Begründung:

- Es sind keine expliziten Arzneimittel für das Anwendungsgebiet zugelassen.
- Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Frage.
- Es liegen keine relevanten Beschlüsse des G-BA zu Therapien mit Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet vor.
- Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert, so dass ausschließlich eine S1-Leitlinie zu „Kleinwuchs“ als ergänzende Quelle in die Betrachtung eingeschlossen wurde.
  - In dieser Leitlinie wird auf die fehlenden Therapieoptionen im Anwendungsgebiet Achondroplasie hingewiesen.

- Es wird eine Begleitung durch einen Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen bzw. in Einzelfällen eine kinderpsychologische Mitbetreuung empfohlen.
- Darüber hinaus wurde ein Experte befragt, der bestätigte, dass keine Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet werden, jedoch unterstützende Behandlungen zur Linderung von möglichen Symptomen Anwendung finden.

Diese Einschätzung des G-BA untermauert die Bedeutung von Vosoritid als erste kausale Therapie für die Achondroplasie, die es ermöglicht, dem Krankheitsmechanismus entgegenzuwirken und das Wachstum der betroffenen Kinder zu verbessern.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zur zugelassenen Indikation von Vosoritid wurden der englischsprachigen Fachinformation des Arzneimittels entnommen [3]. Der Orphan Status für Vosoritid ist auf der Homepage der EMA abrufbar [2] und wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA am 26.08.2021 bestätigt. Des Weiteren liegt die Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs dem Dossier bei (Beratungsanforderung: 2020-B-406)[4].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. EU/3/12/1094 [Internet]. 2013 [updated 2013; cited]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121094>.

2. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment report designation Voxzogo (modified recombinant human C-type natriuretic peptide) Treatment of achondroplasia EU/3/12/1094. 2021.
3. European Medicines Agency. SmPC Voxzogo (EN); Accessed September 24, 2021 [Internet]. 2021 [updated 2021; cited]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_en.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch - Beratungsanforderung 2020-B-406 (Wirkstoff: Vosoritid). 2021.

## **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **3.2.1.1 Einleitung - Achondroplasie ist die häufigste Form der Skelettdysplasie**

Die Achondroplasie (ACH; ICD 10: Q 77.4) ist eine seltene genetische Erkrankung aber gleichzeitig die häufigste Ursache für disproportionalen Kleinwuchs beim Menschen [1]. Die Ursache der Erkrankung ist eine angeborene Verlangsamung des Knochenwachstums in den Wachstumsfugen. Das Längenwachstum von Knochen in diesen Epiphysenfugen aus sich teilenden Knorpelzellen wird "enchondrale Ossifikation" genannt, und die Achondroplasie verdankt ihren Namen der Tatsache, dass in den Gelenken nicht genügend Knorpelzellen gebildet werden, um in Knochen umgewandelt zu werden [2]. Die meisten menschlichen Knochen wachsen durch enchondrale Ossifikation (Abbildung 3-1), während Teile des Schädels und die Schlüsselbeine durch einen anderen Prozess entstehen, der "intramembranöse Ossifikation" genannt wird [3]. Bei der ACH ist nur der Prozess der enchondralen Ossifikation gestört. Das daraus resultierende disproportionale Wachstum, insbesondere der langen Knochen, führt zu einer erheblichen lebenslangen Morbidität und reduzierter Lebensqualität („Quality of Life,“ QoL) [1].



Abbildung 3-1 - Enchondrale vs. intramembranöse Ossifikation (links), disproportionaler Kleinwuchs-Phänotyp (Mitte) und ausgeprägte Hyperlordose der Wirbelsäule in einem seitlichen Röntgenbild (rechts). Modifiziert nach Herlihy [3] und Pauli et al. [1].

Die durchschnittliche Körpergröße von Erwachsenen mit ACH beträgt 132 cm für Männer und 124 cm für Frauen [1]. Eine aktuelle europäische Studie hat dies bestätigt und berechnet, dass ausgewachsene Männer mit ACH damit im Durchschnitt 44 cm kleiner sind als die Referenzgruppe und Frauen 39 cm [4]. Aufgrund des disproportionalen Wachstums haben die erwachsenen Patienten einen relativ großen Kopf und kurze Oberarme und Beine (Abbildung 1) [1]. Neben der Beeinträchtigung des Größenwachstums hat die ACH weitere schwerwiegende - manchmal lebensbedrohliche - Folgen für das gesamte Leben des Patienten. Eine Verengung des Foramen magnum an der Schädelbasis muss oft chirurgisch korrigiert werden und tritt bei etwa einem Drittel der Patienten auf [5]. In Verbindung mit Fehlbildungen der oberen Atemwege und obstruktiver Schlafapnoe kann dies zum plötzlichen Kindstod führen. Im Laufe des Lebens tritt häufig eine Stenose des Wirbelkanals auf, welche zu neurologischen Symptomen führen kann und bei erwachsenen Patienten oft chronische Schmerzen verursacht [6]. Weitere Komorbiditäten sind rezidivierende Mittelohrentzündungen und Hörprobleme, ein hohes Risiko für Adipositas, Deformitäten der Wirbelsäule und der Gelenke, die eine chirurgische Korrektur erfordern, sowie ein erhöhtes Risiko für kardiopulmonale Erkrankungen und eine erhöhte kardiale Mortalität im Laufe des Lebens [7].

Aufgrund der Auswirkungen der ACH auf viele Körpersysteme haben die Patienten oft Schwierigkeiten mit Aktivitäten des täglichen Lebens („activities of daily living“, ADL). Der reduzierte Bewegungsumfang und die dysmorphe Größe der Arme, die reduzierte Körpergröße und die disproportionalen Gliedmaßen behindern die grobmotorische Entwicklung im Kleinkindalter und die sozialen und körperlichen Funktionen im späteren Leben. Die für ein selbständiges Leben wichtige Körperpflege beispielsweise ist vor allem für weibliche Patienten oft eine Herausforderung. Die sehr erheblichen und vielfältigen Beeinträchtigungen im

täglichen Leben durch die Kleinwüchsigkeit und einige andere durch die ACH bedingte Funktionsstörungen wurden in der deutschen Gesundheitsgesetzgebung berücksichtigt, die besagt, dass Menschen unter einer Körpergröße von 1,40 m als behindert oder sogar schwerbehindert gelten [8-10]. Darüber hinaus beeinträchtigt die ACH auch das psychosoziale Wohlbefinden, wie im Abschnitt 3.2.1.5 ausführlicher dargestellt.

### **3.2.1.3 Pathogenese - Reduktion der Geschwindigkeit des enchondralen Wachstums**

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1.1 erwähnt, ist die enchondrale Knochenbildung (Ossifikation) der Prozess, bei dem wachsender Knorpel durch Knochen ersetzt wird, um das Skelettmaterial der Gesichtsknochen, des appendikulären Skeletts (obere und untere Gliedmaßen), der Rippen und der Wirbelsäule zu bilden [11].

Dieser Prozess beginnt in der frühen fetalen Entwicklung und setzt sich während der gesamten Kindheit und Jugend fort, bis das körperliche Wachstum abgeschlossen ist. Die enchondrale Ossifikation wird durch eine Reihe von molekularen Signalwegen reguliert, darunter der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und die mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) [12].

FGF-Rezeptor 3 (FGFR3), ist ein Transmembranrezeptor, welcher die enchondrale Knochenbildung negativ reguliert, indem er den MAPK-Signalweg aktiviert, während das Molekül C-Typ natriuretisches Peptid (CNP; kodiert durch NPPC) die enchondrale Knochenbildung fördert, indem es den MAPK-Signalweg über seinen Rezeptor natriuretisches Peptid Rezeptor B (NPR-B) blockiert [13].



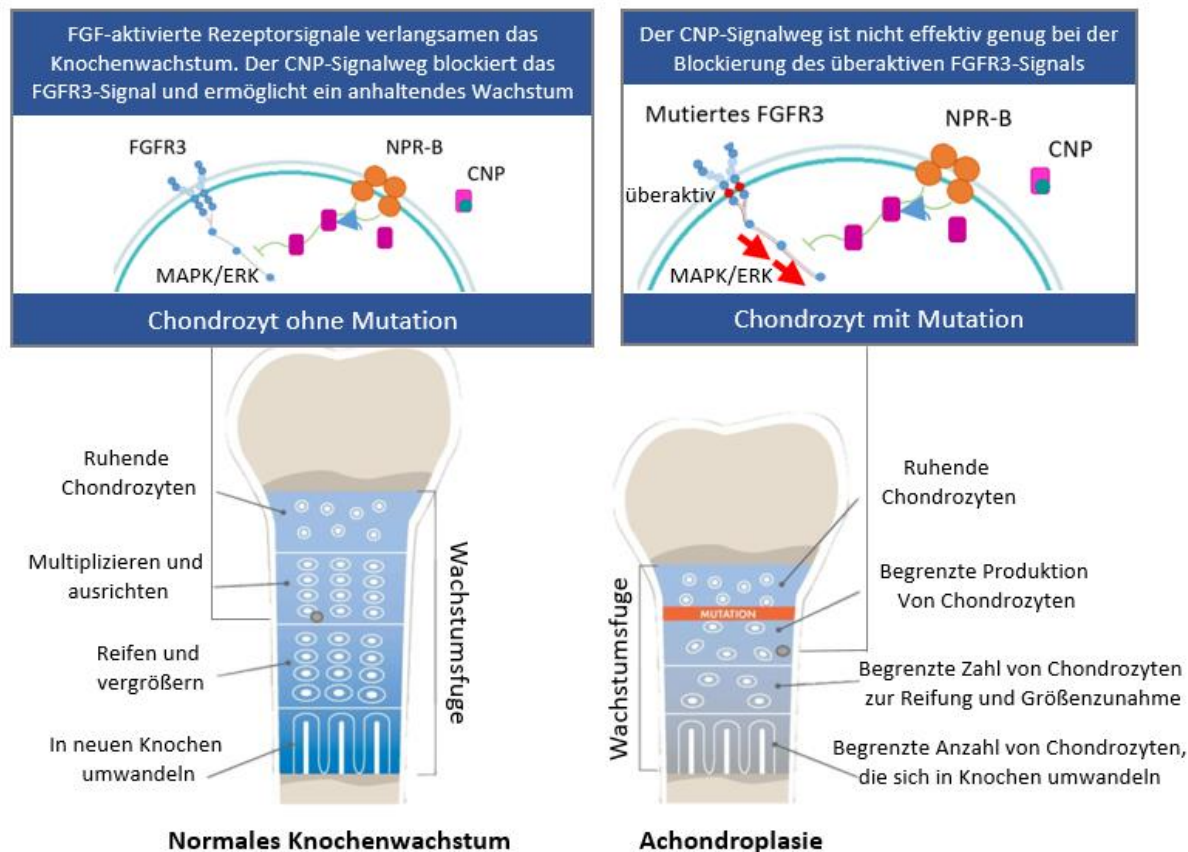


Abbildung 3-2: Molekulare Pathogenese der Achondroplasie: Ungleichgewicht zwischen FGFR3- und CNP-Signalen. Quelle: BioMarin.

Während des physiologischen Wachstums tragen diese streng regulierten Signalwege dazu bei, ein normales Knochenwachstum zu gewährleisten, das zu einer durchschnittlichen Körpergröße führt.

Die ACH wird durch sogenannte "gain-of-function"-Mutationen im *FGFR3* Gen verursacht, die zu einer persistierenden Tyrosinkinase-Aktivität (dem intrazellulären Element des FGFR3-Transmembranrezeptors) und damit zu einer Überaktivierung des nachgeschalteten MAPK-Signalwegs führen (Abbildung 3-2) (7). Bei der ACH führt dieses Ungleichgewicht zwischen positiver und negativer Regulation des enchondralen Knochenwachstums zu einem reduzierten Wachstum der Mittelgesichtsknochen, Teile des Kieferknochen, der Rippen, Röhrenknochen und Wirbel und damit zu einem disproportionalen Wachstum.

Kinder mit ACH sind bei der Geburt etwa gleich groß wie andere Kinder, fallen dann aber durch die FGFR3-induzierte Reduktion des Wachstums jedes Jahr weiter hinter ihre Altersgenossen zurück. Spezifische Wachstumskurven stehen sowohl für europäische als auch für nordamerikanische Kohorten zur Verfügung. Unten in Abbildung 3-3 sind publizierte Kurven ab dem vierten Lebensjahr dargestellt [4], welche hauptsächlich auf einer Kohorte von deutschen und schwedischen Kindern mit ACH beruhen, und welche damit für die Beurteilung

des Zusatznutzens in der Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren besonders relevant sind. Im Alter von 5 Jahren erreichen Jungen mit ACH eine Größe von etwa 87 cm und Mädchen von 86 cm. Nach weiteren 10 Lebensjahren erreichen Jungen dann etwa 123 cm Körpergröße, während Mädchen mit ACH etwa 122 cm groß sind und somit in jenen 10 Jahren etwa gleich viel wachsen wie die Jungen.

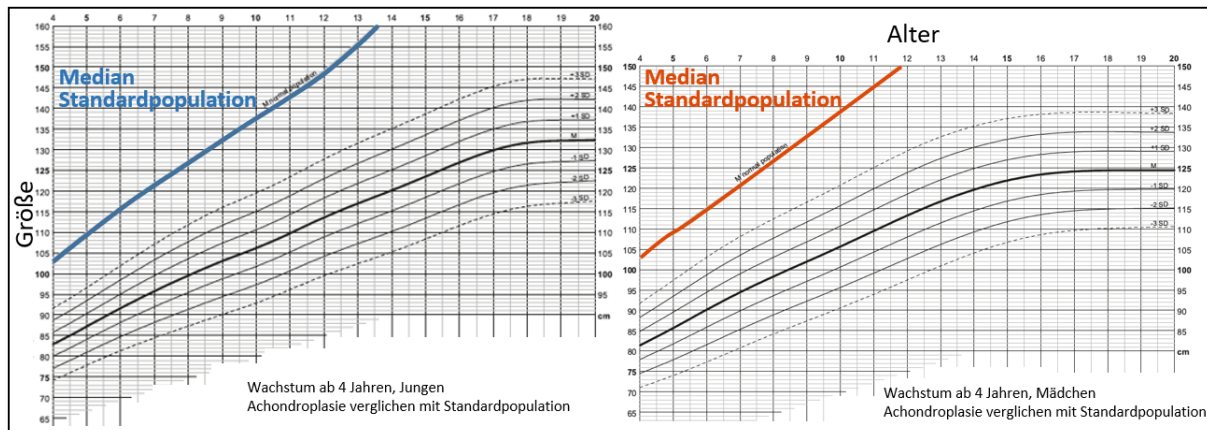


Abbildung 3-3: Wachstumskurven modifiziert nach Neumeyer et al., 2021 [4], basierend auf einer hauptsächlich deutsch-schwedischen Kohorte von Kindern mit Achondroplasie. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bei Jungen und Mädchen mit Achondroplasie im Alter von 5 bis 14 Jahren (Population mit erheblichem Zusatznutzen) beträgt etwa 3,6 cm pro Jahr, verglichen mit etwa 5,8 cm pro Jahr in der Standardpopulation.

Die um etwa 2,2 cm pro Jahr verringerte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit führt dazu, dass Kinder mit ACH mit der Zeit immer mehr hinter ihre gleichaltrigen normalwüchsigen Altersgenossen zurückfallen (Abbildung 3-4). Im Intervall von 5 bis 13 Jahren, in denen Mädchen und Jungen etwa gleich schnell wachsen, fallen die Kinder von ursprünglich etwa -23 cm zu etwa -40 cm zurück. Dies entspricht einem Größendefizit von etwa 17 cm innerhalb einer Periode von 8 Jahren, also etwa 2.125 cm/Jahr. Es wird deutlich, dass die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit während dieser Zeit in linearer Weise zu einem entsprechenden Größendefizit führt. Außerdem lässt sich aufgrund der publizierten Daten feststellen, dass das Wachstum bei der ACH im internationalen Vergleich nur sehr geringer Variation unterliegt (siehe Kurven aus den USA in Abbildung 3-4 [1]), weshalb sich Resultate aus internationalen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Im vorliegenden Dossier werden z-Scores für die Körpergröße zusätzlich auch noch gegen deutsche Standardkurven berechnet, um die Relevanz der Resultate für den deutschen Kontext sicher zu etablieren (siehe Modul 4A).

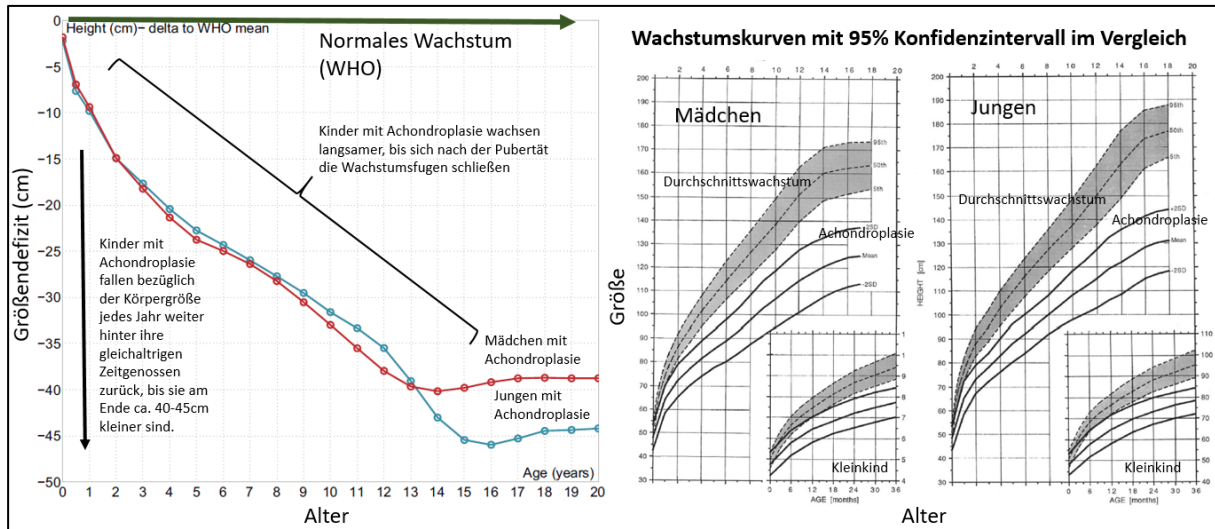


Abbildung 3-4: Wachstum bei Achondroplasie. Links: Zunehmendes Wachstumsdefizit, modifiziert in Anlehnung an Merker et al., 2018 [4, 14]. Rechts: Vergleich der Wachstumskurven, modifiziert in Anlehnung an Pauli et al. 2019 [1].

Es gibt Hinweise darauf, dass es bei Patienten mit ACH im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Statur nur einen geringen oder keinen pubertären Wachstumsschub gibt (Abbildung 3-5)[15]

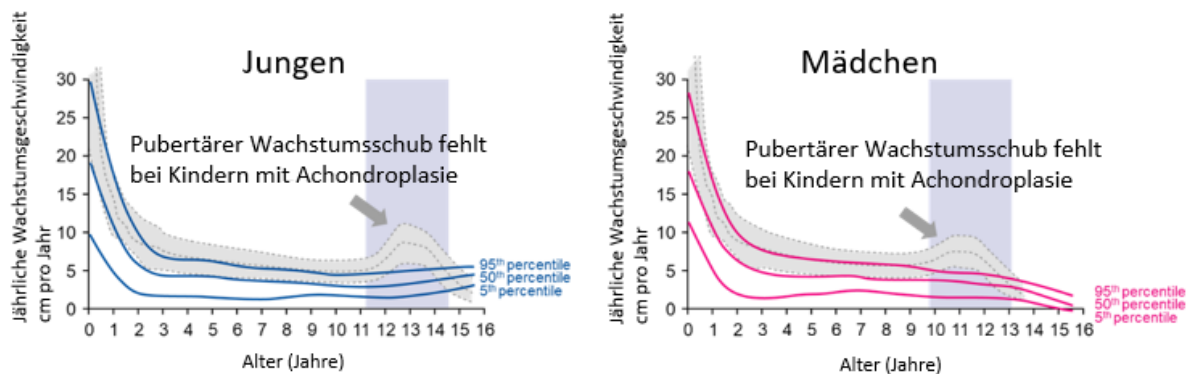


Abbildung 3-5: Wachstumsgeschwindigkeit, Achondroplasie im Vergleich zum durchschnittlichen Wachstum. Quelle: Hoover-Fong et al., 2017 [15].

Wie in Sektion 3.2.1.5 dargestellt, geht die ACH mit einer Vielzahl von sekundären Gesundheitsproblemen einher, die zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität über die gesamte Lebenszeit führen, die sich aber im Rahmen einer stringenten randomisierten und zeitlich begrenzten Placebo-kontrollierten Studie nicht messen lassen. Die Körpergröße stellt daher einen wichtigen patientenrelevanten Parameter dar, der akkurat gemessen werden kann, und der einen quantitativen Rückschluss darauf zulässt, wie viel des Wachstumsdefizits bei der ACH durch eine Behandlung mit Vosoritid kompensiert werden kann.

### 3.2.1.4 Diagnose und Verlaufskontrolle der Achondroplasie

Da es keine spezifische deutsche Leitlinie zur ACH gibt, beruhen die Informationen in diesem Abschnitt auf publizierten Expertenmeinungen [1, 16]. Laut führenden Klinikern ist die genetische Diagnose der ACH unkompliziert, da die *FGFR3* gain-of-function Mutation 100% penetrant ist und es sich in fast allen Fällen um dieselbe Mutation handelt – die Heterogenität ist hier sehr gering [1].

Eine pränatale genetische Untersuchung ist durch Chorionzottenbiopsie (CVS) oder Fruchtwasseruntersuchung auf die pathogene *FGFR3*-Variante bei jeder Schwangerschaft möglich, bei der der Fötus ACH haben könnte. Dies schließt Situationen ein, in denen Ultraschallbefunde mit ACH übereinstimmen, oder wenn ein oder beide Elternteile bereits ACH haben, oder wenn Eltern mit durchschnittlicher Statur bereits ein Kind mit ACH haben (Möglichkeit eines gonadalen Mosaizismus).

Postnatal sollte immer eine genetische Analyse des *FGFR3*-Gens in Betracht gezogen werden bei Kindern mit klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ACH, um die Diagnose zu bestätigen, die klinische Versorgung anzupassen und andere mögliche Skelettdysplasien auszuschließen, die ACH imitieren können [1].

Nach der Geburt sollen Säuglinge mit ACH, sobald die Diagnose gestellt ist, an ein Referenzzentrum für Skelettdysplasie oder an eine medizinische Fachkraft mit Spezialwissen über ACH überwiesen werden. Nachfolgend sollen Kinder mit ACH regelmäßig von einem multidisziplinären Team unter der Leitung einer medizinischen Fachkraft mit Erfahrung auf dem Gebiet der ACH betreut werden. Eine engmaschige Überwachung in den ersten zwei Lebensjahren ist wichtig, und Eltern von Säuglingen mit ACH sollen spezielle Diagramme und ein Register der Wachstumsparameter (Größe, Gewicht, Kopfumfang) für die Nachsorge erhalten [4, 16].

Zur Verfolgung des Größenwachstums gibt es statische (z-Score der Körpergröße) und dynamische (Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, AGV) Parameter. Diese sind, wie oben gezeigt, natürlicherweise miteinander verbunden und ergänzen sich gegenseitig: Die menschengemachte Umwelt wird durch den Durchschnitt bestimmt, und der z-Score der Körpergröße drückt aus, wie stark die Abweichung vom Durchschnitt ist. Die absolute Größe (im Vergleich zur Normalpopulation) zu einem bestimmten Zeitpunkt entscheidet darüber, ob Dinge oder Abstände in der Umwelt (zum Beispiel Möbel, Türlinien, Aufzugknöpfe) zu groß oder nicht erreichbar sind. Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) ist dagegen ein in die Zukunft gerichteter Parameter, der bestimmt, wie sich die Körpergröße in der Zukunft entwickeln wird, wenn in dieser Geschwindigkeit weitergewachsen wird. Diese beiden Parameter sind direkt patientenrelevant für Kinder mit Kleinwuchs, aber keiner dieser Parameter ist für sich allein gesehen ein gutes Maß zur Beurteilung, ob und wie gut ein Kind in der menschengemachten Umwelt zurechtkommt oder in der Zukunft zurechtkommen wird. Diese Beurteilung ist zum Beispiel auch dadurch erschwert, dass die Umwelt für alle Kinder zunächst zu groß ist und alle Kinder auf Hilfe von Erwachsenen angewiesen sind.

Darüber hinaus wird ein z-Score, verglichen mit normalgroßen Kindern, dadurch beeinflusst, dass Kinder mit ACH keinen pubertären Wachstumsschub erfahren, und sie im Vergleich zur Normalpopulation weiter zurückfallen, auch wenn ihre eigene Wachstumsgeschwindigkeit konstant bleibt [15]. Daher ist die Zusammenschau aller Parameter (statisch und dynamisch) bei der Beurteilung der Behandlung von ACH relevant, da sich erst daraus ein vollständiges Bild ergibt.

### 3.2.1.5 Folgen der Erkrankung

Etwa 90% aller Knochen im menschlichen Körper unterliegen einem enchondralen Wachstum. Das ungleichmäßige Wachstum des Skeletts und der darunter liegenden Organe führt oft zu Komplikationen. Dies verdeutlicht, dass nicht nur Wachstum und Physiognomie betroffen sind, sondern auch das Zusammenspiel vieler physiologischer Strukturen durch das gestörte Knochenwachstum beeinflusst wird. Daher leiden die betroffenen Personen an muskuloskelettalen, otolaryngologischen, neurologischen und spinalen Komplikationen, von denen viele eine chirurgische Korrektur erfordern und die Gesundheit bis ins Erwachsenenalter beeinträchtigen können [1, 17, 18]. Ein Beispiel für die weitreichenden Folgen ist der Schädel: Eine Mittelgesichtshypoplasie in Kombination mit verengten Eustachischen Röhren und einem kleinen Rachenraum kann bei Kindern und Jugendlichen zu Schallleitungsschwerhörigkeit aufgrund von wiederkehrenden Mittelohrentzündungen führen. Ein früh einsetzender Hörverlust, auch nur teilweise, führt zu einer verzögerten Sprachentwicklung und kann die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten beeinträchtigen.

Vor diesem Hintergrund leiden Menschen mit ACH häufig an einem sich entwickelnden Spektrum schwerer, behindernder Komplikationen aufgrund der gestörten Umwandlung von Knorpel in Knochen und Deformationen des Schädels, der Wirbelsäule und der Gliedmaßen [19]. Diese Symptome und Komplikationen betreffen jede Lebensphase von Personen mit ACH und sind mit einer erheblichen Belastung für die Lebensqualität der Personen und ihrer Betreuer verbunden, sowie mit einer Einschränkung ihrer schulischen, sozialen und wirtschaftlichen Möglichkeiten. Häufig beobachtete Symptome und Komplikationen, stratifiziert nach dem Alter, in dem sie Personen mit ACH betreffen, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Symptome und Komplikationen der Achondroplasie, adaptiert nach [16]

Körper-System	Säuglingsalter	Kindheit	Adoleszenz	Erwachsensein
	(0- 1 Jahr)	(1-13 Jahre)	(13-18 Jahre)	(>18 Jahre)
Orthopädie inklusive Schädel	Foramen magnum- Stenose [7,5%] [20]	Foramen magnum- Stenose [20]		
	Zervikale medulläre Kompression* [21, 22]	Zervikale medulläre Kompression* [21, 22]		

	Kyphose [23]	Ventrikulomegalie [24]		
		Foramen magnum-Stenose [19, 20]		
		Zervikale medulläre Kompression*[25]		
		Symptomatische Spinalkanalstenose [bis zu 80%] [25-28]		
		Lumbale Hyperlordose [23]		
		Hüftbeugekontrakturen [29]		
		Genu varum [40%] [29, 30]		
		Kyphose [23]		
		Begrenzte Ellbogenstreckung [31, 32]		
Hals, Nase, Ohren (HNO)	Otitis media [≈90%] [33, 34]		Schwerhörigkeit [20%] [26]	
	Gehörverlust [35]			
Kardiorespiratorisch	Schlafapnoe (zentral oder durch Obstruktion der oberen Atemwege verursacht) [67%]** [36, 37]			
	Obstruktion der oberen Atemwege [36-38]			
	Restriktive pulmonale Erkrankung [36, 37]			
	Bluthochdruck [39]			
	Herzkrankheit [7]			
Nervensystem	Grobmotorische Verzögerung [40]	Grobmotorische Verzögerung [41]		
	Hypotonia [41, 42]	Verzögerung beim Sprechen [20%] [26]		
Dental		Zahnfehlstellung [26]		
Andere	Plötzlicher Tod (in Deutschland bei Standardüberwachung nicht relevant)[7, 43]		Fettleibigkeit [44, 45]	
			Schmerz [64 -75%][6, 46]	
* ca. 10% müssen sich im Laufe des Lebens einer Dekompressionsoperation unterziehen				
**Zervikomedulläre Kompression, verursacht durch Foramen magnum Stenose, trägt zur zentralen Schlafapnoe bei				

In einer wegweisenden Studie zur Lebensqualität bei ACH wurden 189 Personen mit ACH und 136 nicht betroffene Verwandte ersten Grades („first-degree relatives“, FDRs) dieser Betroffenen befragt [47]. Personen mit ACH hatten ein niedrigeres Jahreseinkommen, eine geringere Bildung und waren seltener verheiratet als ihre FDRs. Sie unterschieden sich auch signifikant in ihrer Wahrnehmung von ACH, wobei die FDRs glaubten, dass ACH eine ernstere Erkrankung ist. Die Gesamt-QoL-Indizes und die Indizes in jedem der vier QoL-Subdomänen waren bei den Betroffenen signifikant niedriger als bei den Angehörigen (Tabelle 3-2: LQ-Ergebnisse in ACH, adaptiert von Gollust et al., 2003 ). Bei der Kontrolle für demografische Merkmale und den Betroffenenstatus waren niedrigere Selbsteinschätzungswerte und die Wahrnehmung der ACH als schwerwiegendere Erkrankung am stärksten mit geringerer LQ assoziiert [47].

**Tabelle 3-2: LQ-Ergebnisse in ACH, adaptiert von Gollust et al., 2003 [47]**

Merkmal	Lebensqualität (LQ), insgesamt		Gesundheit und Funktion	
	Koeffizient (Konfidenzintervall)	P-Wert	Koeffizient (Konfidenzintervall)	P-Wert
Von der Achondroplasie betroffen	19,3 (1,0; 37,6)	0,039	22,3 (3,0; 41,6)	0,024

Seitdem haben eine Reihe von Studien eine Korrelation zwischen der Körpergröße des Patienten und der LQ gezeigt, wobei eine Zunahme der Körpergröße mit einer Verbesserung der LQ und der Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen, verbunden war [48-51]. Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht der Resultate einer Studie zur Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens in den USA [46].

**Tabelle 3-3 - Beeinträchtigte Aktivitäten des täglichen Lebens aufgrund von Achondroplasie**

Aktivität	Anteil der ACH-Patienten*, die über Fähigkeitsverluste berichten
Selbstständiges Baden und Anziehen	10,7%
Toilette unabhängig	11,3%
Einkaufen	16,3%
Kochen/Hausarbeit machen	15,7%
Gehen ohne Hilfe	2,6%
Eine Treppe ohne Hilfe hinaufgehen	14,7%
Lange Strecken gehen**	33,3%

\*US-Patienten; \*\*Können in der Gemeinde herumlaufen. Quelle: Alade et al., 2013 [46].

Patienten mit ACH und ihre Betreuer haben auch die Überzeugung geäußert, dass eine Zunahme der Körpergröße einen positiven Effekt auf die allgemeine LQ und Unabhängigkeit haben würde [52].

Insgesamt führen die kurze Statur und die schweren Symptome und Komorbiditäten, die mit der ACH einhergehen, zu einer erheblichen klinischen Symptomatik und Alltagsbelastung über die gesamte Lebensdauer.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Derzeit gibt es keine spezifischen Behandlungsmöglichkeiten, die die Ursache der Achondroplasie (ACH), nämlich die verminderte enchondrale Knochenbildung, adressieren.

Obwohl in einigen Ländern Gliedmaßen-verlängernde Operationen eingesetzt werden, um die Körpergröße zu erhöhen und die Proportionalität von Patienten mit ACH zu verbessern, gehören diese Verfahren in Deutschland nicht zur Standardversorgung und sind mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden [53-55]. Um die gewünschte Größe und Proportionalität zu erreichen, müssen sich die Patienten häufig sowohl einer Verlängerung der unteren als auch der oberen Gliedmaßen unterziehen, und manchmal werden Verlängerungsoperationen mehr als einmal am selben Knochen durchgeführt [56, 57]. Gliedmaßenverlängerungsoperationen verbessern die fehlgeschlagene enchondrale Knochenbildung der ACH nicht und sind daher nicht in der Lage, die Auswirkungen vieler der mit der Krankheit verbundenen Symptome und Komorbiditäten zu reduzieren.

Infolgedessen benötigen ACH-Patienten in der Regel eine Reihe von symptomatischen Behandlungen, oft in Form von schmerzhaften invasiven Eingriffen (z. B. Genu-Varum-Korrektur-Operationen), um die Auswirkungen der Symptome zu lindern [1].

In der deutschen S1-Leitlinie zum Kleinwuchs, die im Dezember 2021 zur Überarbeitung ansteht [8], werden keine spezifischen Behandlungen für die ACH empfohlen. Es wird erwähnt, dass eine kinderpsychologische Mitbetreuung eine Hilfe für den Patienten und seine Eltern sein kann. Ziele einer solchen Intervention sind u. a. "die Unterstützung des Anpassungsprozesses mit dem Merkmal Kleinwuchs und die Verbesserung der persönlichen Ressourcen in der charakteristischen Stressbewältigung" [8].

Insgesamt lässt sich der therapeutische Bedarf aus dem oben geschilderten Krankheitsbild des disproportionalen Kleinwuchses in zwei Komponenten zusammenfassen:

1. Das verminderte und disproportionale Wachstum führt zu Komorbiditäten, da die normale Physiologie des Menschen für ein schnelleres und proportionales Wachstum ausgerichtet ist. Fehlverhältnisse zwischen strukturellen Komponenten (z.B. Größe der Schädelbasis und Länge der Eustachischen Röhre), Winkel zwischen Wirbelsäule und Becken, und falsch dimensionierte Muskelkraft führen zu einer Vielzahl von sekundären Symptomen, insbesondere chronischen Schmerzen, die lebenslange orthopädische und chirurgische Korrekturen erfordern.



2. Die geringe Körpergröße und Disproportionalität erschweren das selbstständige Leben in einer Umwelt, die für größere Menschen konzipiert ist. Durch die verringerte Reichweite verpassen Kinder mit ACH Meilensteine der Unabhängigkeit. Erwachsene Patienten haben Schwierigkeiten, mit Normalwüchsigen Schritt zu halten und Aktivitäten des täglichen Lebens (Einkaufen, Hygiene) selbstständig zu verrichten. Der Gesetzgeber berücksichtigt diesen Punkt mit der Erteilung eines Behinderungsgrades unter einer Körpergröße von 1,40 m.

Der therapeutische Nutzen von Vosoritid besteht darin, der Ursache des Kleinwuchses und der Disproportionalität entgegenzuwirken und damit die Lebensqualität zu verbessern, da die oben beschriebenen Schwierigkeiten und Komplikationen vermieden werden.

Um diesen beabsichtigten therapeutischen Nutzen zu belegen, wurde gezeigt, dass Vosoritid die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erhöhen und die Wachstumskurve der Kinder im Vergleich zu unbehandelten ACH-Patienten nach oben korrigieren kann. Beides wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase 3 - Studie demonstriert, in der sich die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) erhöhte, der z-Score der Körpergröße verbesserte, und sich ein Trend hin zu einer verbesserten Proportionalität zeigte [58]. Gemeinsam mit den Resultaten aus der längeren Phase 2 Studie, die zeigte, dass die Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit über mehrere Jahre erhalten blieb (beim letzten Datenschnitt bis zu 60 Monate) [59], liefern diese Daten einen Hinweis auf eine beträchtliche Verbesserung des Wachstums. Dies ist insbesondere dann zu erwarten, wenn die Kinder so früh wie möglich behandelt werden können, weswegen die regulatorische Behörde die Zulassung für Kinder ab 2 Jahren erteilt hat [60].

In der Gesamtschau der Pathogenese, des Wirkungsmechanismus von Vosoritid, der klinischen Studiendaten, und der supplementären Studien zur Lebensqualität in ACH Populationen ergibt sich damit eine erwartete erhebliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nach mehrjähriger Behandlung mit Vosoritid.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Trotz der Seltenheit ist Achondroplasie (ACH) die häufigste Form von disproportionaler Kleinwüchsigkeit. Für angeborene genetische Defekte wie ACH wird bevorzugt die Geburtsprävalenz und nicht die Inzidenz angegeben [61]. Der Grund dafür ist, dass sich die Inzidenz auf die Gesamtzahl der Individuen bezieht, die ein Risiko haben, betroffen zu sein,

aber es ist schwierig, die Größe der entsprechenden pränatalen Risikogruppe zu messen. Daher gibt die Geburtsprävalenz von ACH an, wie viele Kinder im Verhältnis zu allen geborenen Kindern betroffen sind. Die relevante Gesamtprävalenz von ACH ist die Summe der Kinder mit ACH, die in einem bestimmten Jahr in der Altersgruppe der Indikation (2 Jahre und älter) sind, multipliziert mit der Geburtsprävalenz.

Diese Berechnung geht davon aus, dass Kinder mit ACH keine erhöhte postnatale Sterblichkeit aufweisen. Ein erhöhtes Risiko für ACH-Kinder, am plötzlichen Kindstod zu sterben, wurde in der Literatur mit einer gemessenen Sterblichkeit von 4,14 % im ersten Lebensjahr berichtet [43]. Es wird hierin angenommen, dass eine adäquate Überwachung von ACH-Patienten [18] in Verbindung mit chirurgischen Eingriffen zur Korrektur der Verengung des Foramen magnum und Interventionen zur Vermeidung von Schlafapnoe in der deutschen Gesundheitsversorgung zu einem geringen und damit vernachlässigbaren Risiko einer frühen Sterblichkeit für die folgenden Berechnungen führen [62].

## **Epidemiologie**

Die bisher größte epidemiologische Studie wurde 2018 veröffentlicht, basierend auf Daten des European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Netzwerks [63]. Das Netzwerk verbindet bevölkerungsbasierte Register zur epidemiologischen Überwachung von angeborenen Anomalien. Seit 1979 wurden mehr als 1,7 Millionen Geburten pro Jahr von 39 aktiven Registern mit 33 Vollmitgliedern und 6 assoziierten Mitgliedern in 21 Ländern erfasst. Die Register, die sowohl Abbrüche als auch Geburten erfassen, decken 29% der europäischen Geburtenpopulation ab.

Die Studienpopulation der EUROCAT-Studie bestand aus 434 Fällen von ACH mit einer Prävalenz von 3,72 pro 100.000 Geburten (95% Konfidenzintervall [CI]: 3,14-4,39). Von 1991 bis 2015 gab es 350 Lebendgeburten, 82 Abbrüche nach pränataler Diagnose und zwei fetale Todesfälle. Die Studie bestätigte ein erhöhtes Risiko für ältere Väter, Kinder mit de novo ACH zu bekommen.

Der deutsche Teil der EUROCAT-Studie basierte auf 17 Fällen aus Sachsen-Anhalt mit einer geschätzten Prävalenz von 4,75 pro 100.000 Geburten (95% CI: 2,77 - 7,61) [63].

Da ACH eine seltene Erkrankung ist, sind Schätzungen der Patientenzahlen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet [64]. Ungefähr 80% der Fälle treten spontan auf und nur 20% sind familiär bedingt [63]. Der überraschend hohe Anteil an spontanen Fällen wird durch eine hohe Mutationsfrequenz ("Hotspot") erklärt, die mit einem selektiven Vorteil des mutierten Proteins in der Spermatogenese verbunden ist [65]. Zudem ist die Geburtenrate bei Patienten mit ACH gering [66].

Da die Schätzung aus Deutschland auf einer kleinen Gesamtzahl an einem einzigen ACH-Zentrum beruht, wird für die weiteren Berechnungen der Punktschätzer aus der gesamten EUROCAT-Studie (3,73 pro 100.000 Geburten) und das zugehörige Konfidenzintervall (3,14 bis 4,39 pro 100.000) für die Geburtsprävalenz verwendet.

## Berechnung der Prävalenz

Die Prävalenz von ACH wird berechnet, indem die Geburtsprävalenz mit der Anzahl der Kinder des entsprechenden Alters multipliziert wird. Da Vosoritid das Wachstum beschleunigt und somit spezifisch für die Behandlung von Kindern ist, wurde die Berechnung auf Basis der Indikation (2 Jahre und älter) eingeschränkt und das Alter, in dem die meisten Kinder ausgewachsen sind, 18 Jahre, als Obergrenze festgelegt [67]. Diese Einschränkung führt zu einer erhöhten Genauigkeit der geschätzten Prävalenz, da Entwicklungen und Unterschiede in der erwachsenen Bevölkerung (z. B. die zu erwartende Bevölkerungsgröße und die erhöhte Sterblichkeit bei Personen mit ACH) die Schätzung erschweren würden, aber letztlich für die Berechnung der Zielpopulation irrelevant sind. Laut Statistischem Bundesamt wird es im Jahr 2021 etwa 12.973.000 (Konfidenzintervall 12.970.000 [Bevölkerungsminimum] bis 13.107.000 [Bevölkerungsmaximum]) Kinder im Alter von 2-18 Jahren geben [68]. Eine Excel-Datei mit den entsprechenden Berechnungen ist beigefügt [69].

Daraus ergibt sich die folgende Schätzung für die Prävalenz von ACH bei Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Errechnung der Prävalenz der ACH aufgrund der Geburtenprävalenz

Bezeichnung	Punktschätzung	Konfidenzintervall	
		Minimum	Maximum
Geburtenprävalenz	3,73 pro 100.000	3,14 pro 100.000	4,39 pro 100.000
Bevölkerung im Alter von 2 bis 18 Jahren (2021)	12.973.000	12.970.000	13.107.000
Prävalenz von ACH im Alter von 2-18 Jahren.	$12.973.000/100.000 \times 3,73 = 484$	$12.970.000/100.000 \times 3,14 = 407$	$13.107.000/100.000 \times 4,39 = 575$

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Mögliche Veränderungen in der Prävalenz von ACH als angeborener Krankheit in den kommenden Jahren hängen von vier Hauptfaktoren ab:

- Entwicklung der Gesamtgeburtenrate
- Mutationshäufigkeit
- Penetranz der Krankheit
- Geburtenrate bei erwachsenen Personen mit ACH

Die Zahl der Geburten und die geschätzte Zahl der Kinder im Alter von 2 bis 18 Jahren wird laut Statistischem Bundesamt in den kommenden Jahren leicht ansteigen [68] während die Mutationshäufigkeit und die 100%ige Penetranz der Erkrankung voraussichtlich gleich bleiben werden. Die Verfügbarkeit erfolgreicher kausaler Therapien, die Komorbiditäten reduzieren, könnte sich positiv auf die Geburtenrate von Erwachsenen mit ACH auswirken, aber ein solcher Effekt kann derzeit nicht quantifiziert werden; außerdem sind nur etwa 20% der Fälle erblich bedingt und 80% Spontanmutationen, so dass ein möglicher Einfluss einer steigenden Geburtenrate für Eltern mit ACH hier nicht berücksichtigt wird. Daraus ergibt sich die folgende erwartete Entwicklung der Prävalenzzahlen über die nächsten 5 Jahre (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Erwartete Entwicklung der Prävalenz

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026
Anzahl der Kinder im Alter von 2 bis 18 Jahren	13.055.000	13.129.000	13.210.000	13.288.000	13.339.000
Geschätzte ACH-Prävalenz (Kinder ab 2 Jahren und bis einschließlich 18 Jahren).	487	490	493	496	498

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (einschließlich Angabe der Unsicherheit).	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (einschließlich Angabe der Unsicherheit).
Vosoritid	456 (383 bis 541)	402 (338 bis 477)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie*

*Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Indikation lautet: *Vosoritid is für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren indiziert, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden [70].*

Es wird erwartet, dass mit der Verfügbarkeit von Vosoritid die Behandlung bei allen Kindern in einem frühen Alter eingeleitet wird - entsprechend der Indikation. Bei älteren Kindern, die bereits ACH haben, wird die Entscheidung im Ermessen des behandelnden Arztes liegen, der den erwarteten Nutzen abschätzt.

Die entscheidende Variable für die Berechnung der Zielpopulation ist daher die Anzahl der Kinder in jeder Altersgruppe, deren Epiphysenfugen sich noch nicht geschlossen haben. Eine Publikation aus dem Jahr 2018, die auf der Ohio Fels Longitudinal Study basiert, der weltweit größten und am längsten laufenden Studie zu physiologischem Wachstum, Entwicklung und Veränderung der Körperzusammensetzung über die Lebensspanne, kann hier Aufschluss geben [67]. Diese Studie berichtet, dass in den letzten Jahrzehnten nicht nur die Pubertät, sondern auch der Verschluss der Wachstumsfugen bereits früher eintritt als in vergangenen Jahren. Dabei gibt es, wie erwartet, Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Schätzung des Alters des Verschlusses der Epiphysenfugen basierend auf der Fels-Längsschnittstudie [67].

Knochen	Geschlecht	Alter bei Verschluss der Fuge in Jahren	95% Konfidenzintervall
Ulna	Männlich	17,43	15,97 – 19,07
	Weiblich	16,23	14,16 – 18,32

Wie oben gezeigt, schließen sich die ulnaren Wachstumsfugen, die sich im Vergleich zu anderen Wachstumsfugen insgesamt relativ spät schließen, im Durchschnitt mit etwa 17,43 Jahren bei Jungen und 16,23 Jahren bei Mädchen. Obwohl es Berichte gibt, dass sich die Wachstumsfugen bei ACH früher schließen [71], ist dies auf eine Überaktivität des FGFR3-Rezeptors zurückzuführen, und es wird erwartet, dass sich der Zeitpunkt dieses Schließens unter der Behandlung mit Vosoritid normalisiert. Daher wird hier davon ausgegangen, dass sich die Wachstumsfugen bei Kindern mit ACH zum gleichen Zeitpunkt schließen, wie oben gezeigt. Das bedeutet, dass etwa die Hälfte der Jungen über 17,5 Jahre und die Hälfte der Mädchen über 16,5 Jahre nicht mehr für eine Behandlung mit Vosoritid in Frage kommt. Daher müssen diese bei der Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation abgezogen werden. Daraus ergibt sich eine Reduktion der Population gegenüber der oben berichteten Prävalenz von 4,43 % bei Jungen und 7,3 % bei Mädchen und ein gewichteter Durchschnitt von 5,84 %. Die Zahlen für die Gesamtprävalenz für Kinder im Alter von 2 bis 18 Jahren, einschließlich der Konfidenzintervalle, wurden daher um diesen Faktor nach unten korrigiert.

Im Jahr 2020 waren 88,2 % der Bundesbürger in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert.<sup>1</sup> Die Anzahl der Patienten in der GKV errechnet sich daher durch Multiplikation der Patientenzahl in der Zielbevölkerung mit dem Faktor 0,882 ( $456 \times 0,882 = 402$ ).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament)	Name der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren.	Nicht quantifizierbar	$402 \times 0,1858 = 74$
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 5 bis 14 Jahren (301 Studienpopulation).	Erheblich	$402 \times 0,5827 = 234$
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 15 bis 18 Jahren.	Nicht quantifizierbar	$402 \times 0,2315 = 93$

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Basierend auf den vorhandenen Daten besteht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die Patientenpopulationen im Alter von 2 bis 4 Jahren und im Alter von 15 bis 18 Jahren, da diese in der 301-Studie (RCT) nicht untersucht wurden [58]. Für Kinder mit ACH im Alter von 5 bis 14 Jahren besteht ein erheblicher Zusatznutzen, wie anhand der klinischen Daten aus der Zulassungsstudie (Modul 4) gezeigt wurde. Der Anteil der Patienten in der Zielpopulation basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes ist wie folgt:

- 2 - 4 Jahre: 18,58 %
- 5 - 14 Jahre: 58,27 %
- 15 - 18 Jahre: 23,15 %

<sup>1</sup>[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten\\_des\\_Gesundheitswesens\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2020.pdf)

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Literaturrecherchen für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Dossiers als nicht-systematische Handsuchen durchgeführt. Die Informationen stammen hauptsächlich aus Originalpublikationen von Experten im Feld der ACH. Für die Schätzung der Populationsgröße wurden Information vom Bundesamt für Statistik herangezogen [68].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

1. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 3;14(1):1.
2. Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. Curr Opin Pediatr. 2010 Aug;22(4):516-23.
3. Herlihy B. The Human Body in Health and Illness, 4th edition. Chapter 8: Skeletal System.: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2007.
4. Neumeyer L, Merker A, Hagenas L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. Am J Med Genet A. 2021 Feb;185(2):401-12.

5. Witt S, Kolb B, Bloemeke J, Mohnike K, Bullinger M, Quitmann J. Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Aug 9;14(1):194.
6. Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clin Genet.* 2020 Jan;97(1):179-97.
7. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A.* 2007 Nov 1;143A(21):2502-11.
8. AWMF online. S1-Leitlinie – Kleinwuchs. 2016.
9. Versorgungsmedizinische Grundsätze. Versorgungsmedizinische Grundsätze - Teil A Allgemeine Grundsätze.
10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008. 2008.
11. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn.* 2017 Apr;246(4):291-309.
12. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell.* 1994 Jul 29;78(2):335-42.
13. Espiner E, Prickett T, Olney R. Plasma C-Type Natriuretic Peptide: Emerging Applications in Disorders of Skeletal Growth. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(6):345-57.
14. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Makitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A.* 2018 Aug;176(8):1723-34.
15. Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott CI. A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: Expanded applications and comparison with original reference data. *Am J Med Genet A.* 2017 May;173(5):1226-30.
16. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone.* 2021 May;146:115872.
17. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet.* 2014;7:117-25.
18. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, Committee On G. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics.* 2020 Jun;145(6).
19. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet.* 2007 Jul 14;370(9582):162-72.
20. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1989 Apr;32(4):528-35.
21. Yang SS, Corbett DP, Brough AJ, Heidelberger KP, Bernstein J. Upper cervical myelopathy in achondroplasia. *Am J Clin Pathol.* 1977 Jul;68(1):68-72.
22. Nadel JL, Wilkinson DA, Garton HJL, Muraszko KM, Maher CO. Screening and surgery for foramen magnum stenosis in children with achondroplasia: a large, national database analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2018 Dec 14;23(3):374-80.
23. Kopits SE. Thoracolumbar kyphosis and lumbosacral hyperlordosis in achondroplastic children. *Basic Life Sci.* 1988;48:241-55.



24. Ceroni JRM, Soares DCQ, Testai LC, Kawahira RSH, Yamamoto GL, Sugayama SMM, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Jul 2;73:e324.
25. Sciubba DM, Noggle JC, Marupudi NI, Bagley CA, Bookland MJ, Carson BS, Sr., et al. Spinal stenosis surgery in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg*. 2007 May;106(5 Suppl):372-8.
26. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI, Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet*. 1998 Sep;35(9):705-12.
27. Jeong ST, Song HR, Keny SM, Telang SS, Suh SW, Hong SJ. MRI study of the lumbar spine in achondroplasia. A morphometric analysis for the evaluation of stenosis of the canal. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Sep;88(9):1192-6.
28. Fredwall SO, Steen U, de Vries O, Rustad CF, Eggesbo HB, Weedon-Fekjaer H, et al. High prevalence of symptomatic spinal stenosis in Norwegian adults with achondroplasia: a population-based study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 May 25;15(1):123.
29. Bailey JA, 2nd. Orthopaedic aspects of achondroplasia. *J Bone Joint Surg Am*. 1970 Oct;52(7):1285-301.
30. Lee ST, Song HR, Mahajan R, Makwana V, Suh SW, Lee SH. Development of genu varum in achondroplasia: relation to fibular overgrowth. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Jan;89(1):57-61.
31. Kitoh H, Kitakoji T, Kurita K, Katoh M, Takamine Y. Deformities of the elbow in achondroplasia. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Jul;84(5):680-3.
32. Bailey JA, 2nd. Elbow and other upper limb deformities in achondroplasia. *Clin Orthop Relat Res*. 1971 Oct;80:75-8.
33. Berkowitz RG, Grundfast KM, Scott C, Saal H, Stern H, Rosenbaum K. Middle ear disease in childhood achondroplasia. *Ear Nose Throat J*. 1991 May;70(5):305-8.
34. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic manifestations of achondroplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Mar;133(3):237-44.
35. Tunkel D, Alade Y, Kerbavaz R, Smith B, Rose-Hardison D, Hoover-Fong J. Hearing loss in skeletal dysplasia patients. *Am J Med Genet A*. 2012 Jul;158A(7):1551-5.
36. Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA. Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Dec;14(4):250-5.
37. Waters KA, Everett F, Sillence D, Fagan E, Sullivan CE. Breathing abnormalities in sleep in achondroplasia. *Arch Dis Child*. 1993 Aug;69(2):191-6.
38. Julliand S, Boule M, Baujat G, Ramirez A, Couloigner V, Beydon N, et al. Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A*. 2012 Aug;158A(8):1987-93.
39. Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, Berkowitz I, Bober M, Carter E, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A*. 2020 Jan;182(1):150-61.
40. Ireland PJ, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Jun;54(6):532-7.
41. Fowler ES, Glinski LP, Reiser CA, Horton VK, Pauli RM. Biophysical bases for delayed and aberrant motor development in young children with achondroplasia. *J Dev Behav Pediatr*. 1997 Jun;18(3):143-50.

42. Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 2001 Jun 1;101(1):40-5.
43. Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT. Mortality in babies with achondroplasia: revisited. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Apr;100(4):247-9.
44. Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesity in achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1988 Nov;31(3):597-602.
45. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):364-71.
46. Alade Y, Tunkel D, Schulze K, McGready J, Jallo G, Ain M, et al. Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients. *Clin Genet.* 2013 Sep;84(3):237-43.
47. Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB. Living with achondroplasia in an average-sized world: an assessment of quality of life. *Am J Med Genet A.* 2003 Aug 1;120A(4):447-58.
48. Rohenkohl AC, Sommer R, Bestges S, Kahrs S, Klingebiel KH, Bullinger M, 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?]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2015 Nov;43(6):433-41.
49. Witt S, Rohenkohl A, Bullinger M, Sommer R, Kahrs S, Klingebiel KH, 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):109-18.
50. Johansen H, Andresen IL, Naess EE, Hagen KB. Health status of adults with short stature: a comparison with the normal population and one well-known chronic disease (rheumatoid arthritis). *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Feb 27;2:10.
51. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, et al. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. *Calcif Tissue Int.* 2019 Apr;104(4):364-72.
52. Blömeke JAHfaWH. The Achondroplasia Personal Life Experience Scale – Development of a Questionnaire to Assess Quality of Life, Burden of Disease and Functionality of Children with Achondroplasia. 2015.
53. Launay F, Younsi R, Pithioux M, Chabrand P, Bollini G, Jouve JL. Fracture following lower limb lengthening in children: a series of 58 patients. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Feb;99(1):72-9.
54. Kadono I, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Sato K, Kako M, et al. Changes in the range of motion of the lower limb joints during extensive tibial lengthening in achondroplasia. *J Pediatr Orthop B.* 2018 Nov;27(6):535-40.
55. Faber FW, Keessen W, van Roermund PM. Complications of leg lengthening. 46 procedures in 28 patients. *Acta Orthop Scand.* 1991 Aug;62(4):327-32.
56. Malot R, Park KW, Song SH, Kwon HN, Song HR. Role of hybrid monolateral fixators in managing humeral length and deformity correction. *Acta Orthop.* 2013 Jun;84(3):280-5.
57. Griffith SI, McCarthy JJ, Davidson RS. Comparison of the complication rates between first and second (repeated) lengthening in the same limb segment. *J Pediatr Orthop.* 2006 Jul-Aug;26(4):534-6.

58. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):684-92.
59. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):25-35.
60. European Medicines Agency. EPAR Voxzogo Procedure No. EMEA/H/C/005475/0000. 2021.
61. Mason CA, Kirby RS, Sever LE, Langlois PH. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Oct;73(10):690-2.
62. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho TJ, et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A*. 2016 Jan;170A(1):42-51.
63. 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.
64. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2020 Oct;182(10):2297-316.
65. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. 1995 Nov 6;59(2):209-17.
66. Hogler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020 Apr;170(5-6):104-11.
67. Boeyer ME, Sherwood RJ, Deroche CB, Duren DL. Early Maturity as the New Normal: A Century-long Study of Bone Age. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Nov;476(11):2112-22.
68. Statistisches Bundesamt. Genesis online. Statistische Tabellen. [Internet]. 2021 [updated 2021; cited]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
69. BioMarin. Vosoritid für die Behandlung der Achondroplasie. Berechnung der Größe der Zielpopulation. Excel Datei. 2021.
70. European Medicines Agency. SmPC Voxzogo (EN); Accessed September 24, 2021 [Internet]. 2021 [updated 2021; cited]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_en.pdf).
71. Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, Kawanami A, Bukulmez H, Balmes G, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet*. 2009 Jan 15;18(2):227-40.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population oder Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr (Bereich, falls zutreffend)	Behandlungsdauer pro Behandlung in Tagen (ggf. Bereich)
Vosoritid	Achondroplasiepatienten, die 2 Jahre und älter sind und deren Epiphysen nicht geschlossen sind.	Subkutane Injektion	365	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft ist, sondern länger als ein Jahr durchgeführt werden muss, z. B. bei einer Infektionskrankheit, muss dies vermerkt werden. In den folgenden Tabellen müssen dann die Kosten sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Vosoritid ist für die Behandlung von Achondroplasie (ACH) bei Patienten ab 2 Jahren indiziert, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose ACH sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden [1]. Die Therapie enthält Vosoritid als Wirkstoff und wird mittels täglicher subkutaner Injektion verabreicht. Daher erfolgt die Gabe von Vosoritid als kontinuierliche, tägliche Behandlung an 365 Tagen im Jahr.

Da es sich bei Vosoritid um ein Orphan Arzneimittel handelt [2], ist die Angabe einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population oder Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Spanne, falls zutreffend)
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren.	Subkutane Injektion einmal täglich	365
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 5 bis 14 Jahren	Subkutane Injektion einmal täglich	365
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 15 bis 18 Jahren.	Subkutane Injektion einmal täglich	365

*Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft ist, sondern länger als ein Jahr durchgeführt werden muss, z. B. bei einer Infektionskrankheit, muss dies vermerkt werden. In den folgenden Tabellen müssen dann die Kosten sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*

Die Zahl der Behandlungstage ist in allen Gruppen gleich. Die Gruppen werden hier separat aufgeführt, damit die Tabellen konsistent dargestellt werden, da nur in der Gruppe von 5 bis 14 Jahren ein Zusatznutzen gezeigt wird.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Name der Population oder Patientengruppe	Behandlung stage pro Patient pro Jahr (Bereich, falls zutreffend)	Verbrauch pro Dosis (ggf. Bereich)	Jahresverbrauch pro Patient (Bereich, falls zutreffend)  (gemeinsame Maßnahme; bei nicht- medikamentöser Behandlung Angabe einer anderen international gebräuchlichen Maßnahme im jeweiligen Anwendungsbereich)
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren.	365	1 Durchstechflasche mit der entsprechenden Menge basierend auf der Gewichtstabelle	365 Durchstechflaschen
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 5 bis 14 Jahren	365	1 Durchstechflasche mit der entsprechenden Menge basierend auf der Gewichtstabelle	365 Durchstechflaschen
Vosoritid	ACH-Patienten im Alter von 15 bis 18 Jahren.	365	1 Durchstechflasche mit der entsprechenden Menge basierend auf der Gewichtstabelle	365 Durchstechflaschen

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

#### Technische Informationen

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

Es enthält Vosoritid als Wirkstoff und wird durch tägliche subkutane Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis entnehmen die Betreuungspersonen der Fachinformation und bereiten die entsprechende Injektionslösung vor. Vosoritid wird dann einmal täglich als subkutane Injektion verabreicht.

Jedes Arzneimittelfläschchen und jede Fertigspritze ist nur für eine Einzeldosis bestimmt, daher fallen für jede Menge insgesamt 365 Dosen an.

Folgende Stärken und Mengen stehen zur Verfügung:

- Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,4 mg Vosoritid\*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,4 mg Vosoritid in 0,5 mL Lösung, entsprechend einer Konzentration von 0,8 mg/mL.
- Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,56 mg Vosoritid\*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 0,56 mg Vosoritid in 0,7 mL Lösung, entsprechend einer Konzentration von 0,8 mg/mL.
- Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 1,2 mg Vosoritid\*. Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 1,2 mg Vosoritid in 0,6 mL Lösung, entsprechend einer Konzentration von 2 mg/mL.

*\*Ein modifiziertes natriuretisches Peptid vom Typ C, das in Escherichia coli-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.*

Während der klinischen Zulassungsstudie BMN 111-301 wurde das folgende Dosierungsschema verwendet (Tabelle 3-12) [3]:

Tabelle 3-12: Dosierungsschema nach Gewichtsbändern während der Zulassungsstudie BMN 111-301

Körpergewicht (kg)	SKU1 Konzentration: 0,8 mg/mL	SKU2 Konzentration: 0,8 mg/mL	SKU3 Konzentration: 2 mg/mL	SKU4 Konzentration: 2 mg/mL
10-11	0,2 mL / 0,16 mg			
12-14	0,25 mL / 0,2 mg			
15-17	0,3 mL / 0,24 mg			
18-19	0,35 mL / 0,28 mg			
20-22	0,4 mL / 0,32 mg			
23-25		0,45 mL / 0,36 mg		
26-27		0,5 mL / 0,4 mg		
28-30		0,55 mL / 0,44 mg		
31-33		0,6 mL / 0,48 mg		
34-36			0,25 mL / 0,5 mg	
37-43			0,3 mL / 0,6 mg	
44-49			0,35 mL / 0,7 mg	
50-56			0,4 mL / 0,8 mg	
57-63			0,45 mL / 0,9 mg	



64-69		0,5 mL / 1,0 mg	
70-76			0,55 mL / 1,1 mg
77-83			0,6 mL / 1,2 mg
SKU: Stock-keeping unit			

Die zu verabreichende Menge von Vosoritid bei der empfohlenen Dosis hängt vom Körpergewicht des Patienten und der Vosoritid-Konzentration ab (siehe Tabelle 3-13). Die übliche Dosis beträgt 15 µg/kg Körpergewicht. Pharmakokinetische Analysen zeigten, dass das Körpergewicht die einzige signifikante Kovariable für die Clearance oder das Verteilungsvolumen von Vosoritid ist [1]. Clearance und Verteilungsvolumen von Vosoritid stiegen mit zunehmendem Körpergewicht bei Patienten mit Achondroplasie (9 bis 74,5 kg). Die empfohlene Dosierung berücksichtigt diese Abweichung und empfiehlt die Anwendung von Dosen über (bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 10 und 16 kg) oder unter (bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 44 kg) der „Standarddosis“ von 15 µg/kg, um in allen Gewichtsklassen einen ähnlichen Expositionsgrad zu erzielen.

Zur Berücksichtigung dieser gewichtsbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik werden folgende Dosierungen empfohlen:

Tabelle 3-13: Dosierungsschema laut Fachinformation

Körpergewicht (kg)	SKU 1 Konzentration: 0.8 mg/ml (0.50 ml)	SKU 2 Konzentration: 0.8 mg/ml (0.70 ml)	SKU 3 Konzentration: 2 mg/ml (0.60 ml)
10-11	0,30 ml		
12-16		0,35 ml	
17-21		0,40 ml	
22-32		0,50 ml	
33-43			0,25 ml
44-59			0,30 ml
60-89			0,35 ml
>=90			0,40 ml
SKU: Stock-keeping unit			

Es ist zu beachten, dass in der Praxis in der Altersgruppe von 5-14 Jahren, für die ein Zusatznutzen postuliert wird, die meisten Kinder den Gewichtsbändern von 17 bis 43 kg angehören werden [4, 5], für die sich das ursprüngliche Dosierungsschema nur sehr geringfügig verändert hat.

Da die rekonstituierte Lösung nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden darf und eventuelle Reste verworfen werden müssen, ergibt sich ein täglicher Verbrauch von einer Durchstechflasche bei allen Gewichtsbändern. Durchstechflaschen mit verschiedenen Konzentrationen und Mengen werden denselben Preis haben, so dass sich im Folgenden eine einfache Berechnung der täglichen Kosten von einer Durchstechflasche pro Tag zu einem Standardpreis ergibt.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenverkaufspreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Stärke, Darreichungsform und Packungsgröße; bei nichtmedikamentösen Behandlungen Angaben zu deren Erstattung aus Sicht der GKV)	Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte in Euro
Vosoritid (10er Packung)	9.445,57 €	8.782,60 €

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 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 zusammensetzt. Hierauf wird die Mehrwertsteuer in Höhe von 19% berechnet, so dass sich der Apothekenverkaufspreis in Höhe von 9.445,57 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 8,782,60 Euro pro 10er Packung.

Tabelle 3-15: Berechnung GKV-relevanter Preis für Vosoritid, 10 Durchstechflaschen

<b>Herstellerabgabepreis (HAP)</b>	7.659,45 €
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>	7.697,95 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV [3 % auf HAP und 8,35€ und 0,21€]	239,50 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	7.937,45 €
Mehrwertsteuer (19 %)	1.508,12 €
<b>Apothekenverkaufspreis</b>	<b>9.445,57 €</b>
Patientenzahlung	
Herstellerrabatt [7%], §130a Abs 1 SGB V	-661,19 €
Apothekenrabatt, § 130 SGB V	-1,77 €
<b>GKV-Kosten</b>	<b>8.782,60 €</b>

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie*

dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population oder Patientengruppe	Name der Zusatzleistung der GKV	Anzahl der erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen pro Episode, Zyklus usw.	Anzahl der zusätzlich benötigten GKV-Leistungen pro Patient und Jahr
Vosoritid	Achondroplasiepatienten, die 2 Jahre und älter sind und deren Epiphysen nicht geschlossen sind	Einleiten der Behandlung und Schulung der Eltern durch einen Spezialisten	Einmal pro Patient	Einmalig
Vosoritid	Achondroplasiepatienten, die 2 Jahre und älter sind und deren Epiphysen nicht geschlossen sind	Wachstumskontrolle alle 3 bis 6 Monate	0,5 - 1 pro Quartal	2-4 pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation muss eine medizinische Fachkraft Pflegepersonen in die Zubereitung und die subkutane Injektion dieses Arzneimittels einweisen und Pflegepersonen und Patienten darin schulen, die Anzeichen und Symptome eines verminderten Blutdrucks zu erkennen. Pflegepersonen und Patienten müssen darüber hinaus informiert werden, was bei einer symptomatischen Blutdrucksenkung zu tun ist [1].

Nach der einleitenden Schulung müssen die Patienten regelmäßig alle 3 bis 6 Monate überwacht und untersucht werden, um das Körpergewicht, das Wachstum und die körperliche Entwicklung zu überprüfen. Die Dosis muss an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Name der zusätzlich benötigten GKV-Leistung	Kosten pro Service in Euro
Vor der Behandlung	
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]	14,24 € (Preis pro 10 min)  170,88 € (Preis für insgesamt 2 Stunden während der Trainingszeit)
Wachstumskontrolle alle 3 bis 6 Monate:	
Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung [EBM GOP 03220] / 1 Mal pro Quartal	14,46 €
Intensive Behandlung und Pflege eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03221) / 1 Mal pro Quartal	4,45 €
Aufpreis für GOP 03220 (GOP 03222) / 1 Mal pro Quartal	1,11 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-17 sind die zusätzlichen GKV Kosten aufgelistet, welche zusätzlich bei einer Behandlung mit Vosoritid auftreten.

Für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung fällt laut Gebührenordnungsposition 03220 ein Betrag von 14,46 Euro an. Bei einer Behandlung der ACH Patienten wird von einer intensiveren Betreuung eines Patienten ausgegangen, welche einen Zuschlag von 4,45 Euro laut Gebührenordnungsposition 03221 vorsieht. Leistungsunabhängig fällt einmal im Behandlungsfall ein Zuschlag zu GOP 03220 mit einem Betrag von 1,11 Euro an (GOP 03222) [6].

Für die Behandlung mit Vosoritid muss sowohl der Patient als auch eine Betreuungsperson eine Schulung erhalten, welche über die GOP 03230 mit einem Betrag von 14,24 Euro für 10 min abgerechnet werden kann [6].

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population oder Patientengruppe	Name der zusätzlich benötigten GKV-Leistung	Zusätzliche Kosten pro Patient und Jahr in Euro
Vosoritid	Achondroplasiepatienten, die 2 Jahre und älter sind und deren Epiphysen nicht geschlossen sind	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]	170,88 €
		Wachstumskontrolle alle 3 bis 6 Monate:	
		Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung [EBM GOP 03220] / 1 Mal pro Quartal	57,84 €
		Intensive Behandlung und Pflege eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 03221) / 1 Mal pro Quartal	17,80 €
		Aufpreis für GOP 03220 (GOP 03222) / 1 Mal pro Quartal	44,44 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für

*zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

<b>Name der Therapie (zu beurteilendes Medikament, geeignete Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population oder Patientengruppe</b>	<b>Medikamentenkosten pro Patient und Jahr in €</b>	<b>Kosten für zusätzlich benötigte GKV-Leistungen pro Patient und Jahr in €</b>	<b>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (lt. Hilfstaxe) pro Patient und Jahr in €</b>	<b>Jährliche Therapiekosten pro Patient in Euro</b>
Vosoritid	Achondroplasi epatienten, die 2 Jahre und älter sind und deren Epiphysen nicht geschlossen sind	320.564,90	250,96	nicht anwendbar	320.815,86 €
Vergleichstherapie: Nicht zutreffend					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da es sich bei ACH um eine seltene Erkrankung handelt, hat der Anteil der Patienten, die an Studien teilnehmen, Bedeutung für die Bestimmung der Zielpopulation, da diese Patienten nicht gleichzeitig für eine Behandlung mit Vosoritid in Frage kommen. Laut Expertenmeinung (BioMarin, Archivdaten) nehmen derzeit etwa 24 Personen an Studien teil. Es wird erwartet,

dass diese Patienten für die nächsten Jahre in ihren jeweiligen Studien verbleiben. Daher wurden sie aus der Zielpopulation ausgeschlossen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten Preis/Patient/Jahr und Jahrestherapiekosten Gesamt/GKV

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Preis/Patient/Jahr</b>	<b>Jahrestherapiekosten Gesamt/ GKV in Euro</b>	<b>Bereinigt um Anteil Patienten in klinischen Studien: 24</b>
Vosoritid	320.564,90 €	128.867.089,80 €	121.173.532,20 €
einmalig vor Behandlung			
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]	170,88 €	68.693,76 €	64.592,64 €
Behandlung			
Zuschlag zur GOP 03000 Wachstumskontrolle alle 3 bis 6 Monate: Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung [EBM GOP 03220]	57,84 €	23.251,68 €	21.863,52 €
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	320.815,86 €	128.967.975,72 €	121.268.395,08 €
Differenz		7.699.580,64 €	



EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition
---

Aufgrund der geschätzten Versorgungsanteile reduzieren sich die Jahrestherapiekosten um den Faktor [(Anzahl der Patienten in Studien) x jährliche Therapiekosten], mithin um  $24 \times 320.815,86 \text{ Euro} = 7.699.580,64 \text{ Euro}$ , Tabelle 3-20.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Darstellung der Kosten im Abschnitt 3.3 wurden offizielle Quellen verwendet [6]. Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Vosoritid ist die Fachinformation [1].

Die Kosten für die zusätzlichen GKV Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [6].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. SmPC Voxzogo (EN); Accessed September 24, 2021 [Internet]. 2021 [updated 2021; cited]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_en.pdf).

2. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment report designation Voxzogo (modified recombinant human C-type natriuretic peptide) Treatment of achondroplasia EU/3/12/1094. 2021.
3. BioMarin. Population Pharmacokinetic Simulation Report for Vosoritide in Pediatric Achondroplasia Patients. 2021.
4. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Makitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018 Aug;176(8):1723-34.
5. Neumeyer L, Merker A, Hagenas L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *Am J Med Genet A*. 2021 Feb;185(2):401-12.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM SUCHE [Internet]. 2021 [updated 2021; cited 2021 25 August]. Available from: <https://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=03230&s=Suchen>

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Alle im folgenden Abschnitt angegebenen Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für Vosoritid entnommen [1].

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des Weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung mit Vosoritid muss von einem Arzt begonnen und geleitet werden, der angemessen im Management solcher Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien qualifiziert ist. Die tägliche Gabe erfolgt dann durch geschulte Betreuungspersonen (z.B. Eltern). Es ist wichtig, die Behandlung bei Kindern so früh wie möglich zu beginnen, sobald sie das Indikationsalter von 2 Jahren erreicht haben.

#### Art der Anwendung

Vosoritid ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt. Es ist nicht für die intravenöse oder intramuskuläre Injektion bestimmt.

Vor der Injektion sollte eine medizinische Fachkraft:

- die Betreuungspersonen in der Zubereitung und subkutanen Injektion dieses Arzneimittels schulen.
- die Betreuungspersonen und die Patienten darin schulen, Anzeichen und Symptome eines Blutdruckabfalls zu erkennen.
- die Betreuungspersonen und die Patienten darüber informieren, was im Falle eines symptomatischen Blutdruckabfalls zu tun ist.

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

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

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

Jede Durchstechflasche und die dazugehörige vorgefüllte Spritze mit Wasser für Injektionszwecke sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jedes unbenutzte Arzneimittel oder Abfälle sind entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

Die Menge an Vosoritid, die mit der empfohlenen Dosis verabreicht werden soll, basiert auf dem Gewicht des Patienten und der Vosoritid-Konzentration.

Vosoritid darf erst dann gespritzt werden, wenn die Betreuungsperson eine entsprechende Schulung durch medizinisches Fachpersonal erhalten hat. Vosoritid muss langsam unter die Haut gespritzt werden (subkutane Injektion). Es darf nicht in eine Vene gespritzt werden.

Die Behandlung sollte beendet werden, wenn erwiesen ist, dass kein weiteres Wachstumspotenzial mehr besteht, was anhand einer Wachstumsgeschwindigkeit von  $<1,5$  cm/Jahr und dem Verschluss der Epiphysen angezeigt wird.

Die Patienten sollten regelmäßig alle 3 bis 6 Monate überwacht und medizinisch beurteilt werden, um Körpergewicht, Wachstum und körperliche Entwicklung zu überprüfen.

### **Gegenanzeigen**

Gemäß SmPC Abschnitt 4.3 ist Vosoritid kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den/die Wirkstoff(e) oder gegen einen der im SmPC Abschnitt 6.1 aufgeführten Hilfsstoffe [1].

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Auswirkungen auf den Blutdruck

Patienten mit einer signifikanten Herz- oder Gefäßerkrankung und Patienten, die Antihypertensiva verwenden, wurden von der Teilnahme an klinischen Studien vor der Markteinführung ausgeschlossen.

Um das Risiko einer möglichen Blutdrucksenkung und der damit assoziierten Symptome (Schwindelgefühl, Ermüdung und/oder Übelkeit) zu verringern, sollten Patienten zum Injektionszeitpunkt ausreichend getrunken haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation) [1].

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Volumeneinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden In-vitro-Studien zur Induktion oder Inhibition von Cytochrom P450 (CYP) sowie In-vitro-Studien zur Inhibition von Transportersystemen durchgeführt. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es unwahrscheinlich ist, dass Vosoritid zu CYP- oder Transporterbedingten Arzneimittelwechselwirkungen führt, wenn das Arzneimittel gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird.

Es wurden keine weiteren Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Vosoritid um ein rekombinantes menschliches Protein handelt, ist es unwahrscheinlich, dass bei Vosoritid Arzneimittelwechselwirkungen auftreten [1].

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur wenige Daten über die Anwendung von Vosoritid bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Vosoritid während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Tieren haben die Ausscheidung von Vosoritid in die Milch belegt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Vosoritid sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fruchtbarkeit

In nichtklinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vosoritid hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, das Radfahren und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Synkope, Prä-Synkope, Schwindel, sowie Anzeichen und Symptome eines verminderten Blutdrucks wurden als unerwünschte Nebenwirkungen von Vosoritid berichtet. Die Reaktion des Patienten auf die Behandlung sollte berücksichtigt werden und gegebenenfalls mindestens 60 Minuten nach der Injektion nicht Auto gefahren, Fahrrad gefahren oder Maschinen bedient werden.

### **Nebenwirkungen**

Das Sicherheitsprofil von Vosoritid basiert auf den verfügbaren Daten aus klinischen Studien.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Vosoritid waren Reaktionen an der Injektionsstelle (85 %), Erbrechen (27 %), und Blutdruckabfall (13 %).

### Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können mehr als 1 von 10 Personen betreffen:

- Erbrechen
- Niedriger Blutdruck (vorübergehende Symptome können Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit kurz nach der nach einer Injektion)
- Reaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Juckreiz, Entzündung, Schwellung, Bluterguss, Ausschlag, Nesselsucht, Schmerzen

### Häufige Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10 Personen betreffen:

- Ohnmacht
- Schwächegefühl oder Benommenheit
- Schwindelgefühl

### Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Vosoritid behandelt wurden, sind im Folgenden tabellarisch aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt kategorisiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), ungewöhnlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (kann anhand der nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Tabelle 3-21: Unerwünschte Reaktionen bei Patienten, die mit Vosoritid behandelt wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Synkope Präsynkope Schwindelgefühl
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypotonie <sup>a</sup>	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Erbrechen	Übelkeit
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Reaktion an der Injektionsstelle <sup>b</sup>	Ermüdung
<b>Untersuchungen</b>		Erhöhte alkalische Phosphatase

<sup>a</sup> Hypotonie umfasst sowohl asymptomatische als auch symptomatische Nebenwirkungen.

<sup>b</sup> Zu Reaktionen an der Injektionsstelle gehören die bevorzugten Begriffe Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verfärbung an der Injektionsstelle und Verhärtung an der Injektionsstelle.

## Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosierungen von Vosoritid bis zu 30 µg/kg/Tag untersucht. Zwei Patienten erhielten bis zum Dreifachen der empfohlenen Tagesdosis von 15 µg/kg/Tag über einen Zeitraum von bis zu 5 Wochen. Es wurden keine Anzeichen, Symptome oder Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der höheren als der vorgesehenen Dosis beobachtet.

Falls ein Patient mehr als die vorgesehene Dosis einnimmt, sollte er sich an seinen Arzt wenden.

## Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des jeweiligen Monats.

Vosoritid kann bei Raumtemperatur unter 25 °C einmalig bis zu 90 Tage gelagert werden, jedoch nicht über das Verfallsdatum hinaus.

## Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vosoritid ist im Kühlschrank bei 2°C - 8°C aufzubewahren. Es darf nicht eingefroren werden und sollte in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um es vor Licht zu schützen.

Vosoritid darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder in den Kühlschrank gelegt werden. Das Datum, an dem die Lagerung von Vosoritid bei Raumtemperatur beginnt, soll auf der Packung notiert werden, um die 90 Tage einzuhalten.

Nach der Rekonstitution muss Vosoritid innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Vosoritid darf nicht verwendet werden, wenn bemerkt wird, dass die Lösung vor der Verabreichung trübe ist oder irgendwelche Partikel enthält.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel, das der beschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: der Fachinformation, Abschnitt 4.2) [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind dem EPAR entnommen.



**Risk-Management-Plan (RMP)**

Es gibt keine wichtigen identifizierten oder potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Vosoritid in der vorgeschlagenen Indikation.

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte</b>	
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko</b>	Keines
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Effekte wie beeinträchtigte Funktion der Extremitäten und Gelenke und immunogenes Potenzial</li> <li>• Verwendung in der Schwangerschaft</li> <li>• Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</li> </ul>

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Melden von unerwünschten Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:

Es sind keine routinemäßigen Pharmakovigilanz-Aktivitäten geplant, die über die Meldung von Nebenwirkungen, die Erkennung von Signalen und spezifische Fragebögen zur Verwendung in der Schwangerschaft hinausgehen.

Spezifische Follow-up-Fragebögen für die Verwendung in der Schwangerschaft:

Ein Fragebogen wird verwendet, um Informationen zur Schwangerschaft zu sammeln. Dieses Formular bittet die medizinische Fachkraft (HCP) um nähere Angaben zur Schwangerschaftsanamnese, zur Verwendung von Verhütungsmitteln, zum Datum der letzten Menstruation, zum geschätzten/eigentlichen Datum der Entbindung, zu Schwangerschaftskomplikationen, zum Schwangerschaftsausgang (einschließlich Art der Entbindung, Zustand des Säuglings, Apgar-Score und andere relevante Details) sowie zur Medikamentenexposition vor und/oder während der Schwangerschaft.

**Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanz:**

Keine.

**Zusammenfassende Tabelle der zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten**

Tabelle 3-22 : Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Angesprochene Sicherheitsaspekte	Meilensteine	Fälligkeitstermi ne
<b>Kategorie 1 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</b>				
<b>Keine.</b>				
<b>Kategorie 2 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt</b>				
<b>Keine.</b>				
<b>Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>				
BMN 111-205 Laufend	Zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Wirkungen wie Funktionsbeeinträchtigung von Extremitäten und Gelenken sowie immunogenes Potenzial</li> </ul>	Sicherheitsbericht (Voraussichtlich):	Q2 2023 und anschließend in -2-Jahres-Intervallen
			Endgültiger CSR (Voraussichtlich)	Juni 2027
BMN 111-208 Laufend	Zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Wirkungen wie beeinträchtigte Funktion von Extremitäten und Gelenken und immunogenes Potenzial</li> <li>Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</li> </ul>	Sicherheitsbericht (Voraussichtlich):	Q2 2023 und anschließend in -2-Jahres-Intervallen
			Endgültiger CSR (Voraussichtlich)	Juni 2037
BMN 111-302 Laufend	Zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Wirkungen wie Funktionsbeeinträchtigung von Extremitäten und Gelenken sowie immunogenes Potenzial</li> </ul>	Sicherheitsbericht (Voraussichtlich):	Q2 2023 und anschließend in -2-Jahres-Intervallen
			Endgültiger CSR	Juli 2030

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Angesprochene Sicherheitsaspekte	Meilensteine	Fälligkeitstermi ne
			(Voraussichtli ch)	
BMN 111- 603  Vosoritid PASS  Geplant	Zur Beurteilung der langfristigen Auswirkungen auf die Sicherheit und die Auswirkungen auf das Skelett in einer realen Umgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Wirkungen wie Funktionsbeeinträchtigung von Extremitäten und Gelenken und immunogenes Potenzial</li> <li>Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</li> </ul>	Protokoll einreichen und  Registrierung im EU-PAS-Register  Sicherheitsbericht (Voraussichtli ch)  Endgültiger CSR (Voraussichtli ch):	Q4 2021  Q2 2023 und anschließend im -Abstand von 2 Jahren  2033

### Pläne für Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Wirksamkeitsunsicherheiten adressiert	Meilensteine	Fälligkeitstermi ne
<b>Wirksamkeitsstudien, die Bedingung für die Marktzulassung sind</b>				
BMN 111- 206 Laufend	Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 0 bis < 60 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</li> </ul>	Endgültiger CSR (Voraussichtli ch)	September 2022

### Maßnahmen zur Risikominimierung (einschließlich Bewertung der Wirksamkeit von Aktivitäten zur Risikominderung)

Plan zur Risikominimierung

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsproblem	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Effekte wie beeinträchtigte	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Keine

<b>Sicherheitsproblem</b>	<b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
<p><b>Funktion von Extremitäten und Gelenken und immunogenes Potenzial</b></p> <p><b>(Fehlende Informationen)</b></p>	<p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos empfohlen werden:</u> Keine</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u> Verschreibungspflichtiges Medikament: Die Behandlung mit Vosoritid sollte von einem Arzt eingeleitet und geleitet werden, der für die Behandlung von Wachstumsstörungen oder Skelettdysplasien entsprechend qualifiziert ist.</p>
<p><b>Verwendung in der Schwangerschaft</b></p> <p><b>(Fehlende Informationen)</b></p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> SmPC-Abschnitte: 4.6, 5.3 Packungsbeilage („Package Leaflet“, PL) Abschnitt: 2</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Behebung des Risikos empfohlen werden:</u></p> <p>SmPC-Abschnitte: 4.6, 5.3 Abschnitt 4.6 besagt, dass keine oder nur eine begrenzte Anzahl von Daten über die Anwendung von Vosoritid bei Schwangeren vorliegt. Tierstudien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität hin. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Vosoritid während der Schwangerschaft vermieden werden. Abschnitt 5.3 enthält präklinische Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.</p> <p>Packungsbeilage („Package Leaflet“, PL) Abschnitt 2 besagt Folgendes: Die Anwendung dieses Arzneimittels wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. Wenn Sie oder Ihr Kind mit diesem Arzneimittel behandelt werden und schwanger sind oder stillen, denken, dass Sie oder Ihr Kind schwanger sein könnten oder planen, ein Kind zu bekommen, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.</p> <p><u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u> Verschreibungspflichtiges Medikament: Die Behandlung mit Vosoritid sollte von einem Arzt eingeleitet und geleitet werden, der für die Behandlung von Wachstumsstörungen oder Skelettdysplasien entsprechend qualifiziert ist.</p>

Sicherheitsproblem	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</b>  <b>(Fehlende Informationen)</b>	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> SmPC-Abschnitte: 4.8, 5.1 Packungsbeilage („Package Leaflet“, PL) -Abschnitte: Keine  SmPC In Abschnitt 4.8 heißt es, dass das Sicherheitsprofil von Vosoritid in klinischen Studien mit Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren dem bei älteren Kindern beobachteten Sicherheitsprofil ähnlich war. Abschnitt 5.1 stellt die Details der eingeschlossenen Probanden und vorläufige Informationen zur Wirksamkeit in der laufenden Studie (ACH-Studie BMN 111-206) vor, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Patienten im Alter von 0 bis < 5 Jahren untersucht, und stellt klar, dass die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bei Kindern im Alter von 5 Jahren und darüber und Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren ähnlich waren.  <u>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u> Verschreibungspflichtiges Medikament: Die Behandlung mit Vosoritid sollte von einem Arzt eingeleitet und geleitet werden, der für die Behandlung von Wachstumsstörungen oder Skelettdysplasien entsprechend qualifiziert ist.

### Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-23: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsproblem	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Effekte wie beeinträchtigte Funktion der Extremitäten und Gelenke und immunogenes Potenzial</b>  <b>(Fehlende Informationen)</b>	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Rezeptpflichtige Medikamente  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Melden von unerwünschten Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine  <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Laufende klinische Studien BMN 111-205, BMN 111-208, BMN 111-302 und die geplante PASS-Studie BMN 111-603.
<b>Verwendung in der Schwangerschaft</b>  <b>(Fehlende Informationen)</b>	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC-Abschnitte: 4.6, 5.3 PL Abschnitt: 2 Rezeptpflichtige Medikamente  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Melden von unerwünschten Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Formular zur Schwangerschaftskontrolle  <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Keine

Sicherheitsproblem	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</b>  (Fehlende Informationen)	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> SmPC-Abschnitte: 4.8, 5.1 PL-Abschnitte: Keine Rezeptpflichtige Medikamente  <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Melden von unerwünschten Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine  <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Laufende klinische Studie BMN 111-208 und geplante PASS-Studie BMN 111-603

### Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Vosoritid

Dies ist eine Zusammenfassung des RMP für Vosoritid. Der RMP beschreibt wichtige Risiken von Vosoritid, wie diese Risiken minimiert werden können und wie mehr Informationen über die Risiken und Ungewissheiten von Vosoritid eingeholt werden (fehlende Informationen).

Die Fachinformation und die Packungsbeilage von Vosoritid enthalten wichtige Informationen für medizinisches Fachpersonal und Patienten, wie Vosoritid angewendet werden sollte.

Diese Zusammenfassung des RMP für Vosoritid ist im Kontext aller Informationen zu lesen, einschließlich des Beurteilungsberichts der Bewertung und seiner allgemeinverständlichen Zusammenfassung, die Teil des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) ist [2].

Wichtige neue Anliegen oder Änderungen der aktuellen Anliegen werden in Updates des Vosoritid RMP aufgenommen.

### Das Medikament und wofür es verwendet wird

Vosoritid wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab dem 2. Lebensjahr angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. Das Arzneimittel enthält Vosoritid als Wirkstoff und wird durch tägliche subkutane Injektion verabreicht.

Weitere Informationen zur Bewertung des Nutzens von Vosoritid finden sich im EPAR von Vosoritid, einschließlich der Zusammenfassung in verständlicher Sprache, die man auf der Website der EMA unter dem Punkt "Medizin" findet.

### Risiken im Zusammenhang mit dem Medikament und Aktivitäten zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken

Wichtige Risiken von Vosoritid, zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung solcher Risiken und den vorgeschlagenen Studien, um mehr über die Risiken von Vosoritid zu erfahren, werden im Folgenden dargestellt.

Maßnahmen zur Minimierung der identifizierten Risiken für Arzneimittel können sein:

- Spezifische Informationen, wie z. B. Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Anwendung, in der Packungsbeilage und SmPC, die sich an Patienten und medizinisches Fachpersonal richten;
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Medikaments;
- Die zugelassene Packungsgröße - die Menge des Medikaments in einer Packung ist so gewählt, dass eine korrekte Anwendung des Medikaments gewährleistet ist;
- Der rechtliche Status des Medikaments - die Art und Weise, wie ein Medikament an den Patienten geliefert wird (z. B. mit oder ohne Rezept), kann dazu beitragen, seine Risiken zu minimieren.

Zusammen stellen diese Maßnahmen Routinemaßnahmen *zur Risikominimierung* dar.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden Informationen über unerwünschte Wirkungen kontinuierlich gesammelt und regelmäßig analysiert, damit bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen *Routineaktivitäten der Pharmakovigilanz* dar.

Wenn wichtige Informationen, die sich auf die sichere Verwendung von Vosoritid auswirken können, noch nicht verfügbar sind, werden sie unten unter "fehlende Informationen" aufgeführt.

### Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von Vosoritid sind Risiken, die besondere Risikomanagement-Aktivitäten erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, so dass das Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell betrachtet werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung von Vosoritid hinreichend nachgewiesen ist. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf der Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber noch nicht nachgewiesen wurde und weiter bewertet werden muss. Fehlende Informationen bezieht sich auf Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. über die Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Effekte wie beeinträchtigte Funktion der Extremitäten und Gelenke und immunogenes Potenzial</li> <li>• Verwendung in der Schwangerschaft</li> <li>• Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</li> </ul>

**Zusammenfassung der wichtigsten Risiken**

<b>Fehlende Informationen: Langfristige Sicherheit einschließlich skelettbezogener Wirkungen wie beeinträchtigte Funktion von Extremitäten und Gelenken und immunogenes Potenzial</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Verschreibungspflichtiges Medikament: Die Behandlung mit Vosoritid sollte von einem Arzt eingeleitet und geleitet werden, der für die Behandlung von Wachstumsstörungen oder Skelettdysplasien entsprechend qualifiziert ist.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Keine</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u>            Laufende klinische Studien BMN 111-205, BMN 111-208, BMN 111-302 und die geplante PASS-Studie BMN 111-603.</p>

<b>Fehlende Informationen: Verwendung in der Schwangerschaft</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            SmPC-Abschnitte: 4.6, 5.3            PL-Abschnitte: 2            Verschreibungspflichtiges Medikament: Die Behandlung mit Vosoritid sollte von einem Arzt eingeleitet und geleitet werden, der für die Behandlung von Wachstumsstörungen oder Skelettdysplasien entsprechend qualifiziert ist.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Keine</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u>            Keine</p>

<b>Fehlende Informationen: Verwendung bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            SmPC-Abschnitte: 4.8, 5.1            PL-Abschnitte: Keine            Verschreibungspflichtiges Medikament: Die Behandlung mit Vosoritid sollte von einem Arzt eingeleitet und geleitet werden, der für die Behandlung von Wachstumsstörungen oder Skelettdysplasien entsprechend qualifiziert ist.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Keine</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u>            Laufende klinische Studie BMN 111-208 und geplante PASS-Studie BMN 111-603.</p>



*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Keine weiteren Anforderungen, die über den normalen Sorgfaltsmaßstab in Deutschland hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen wurden der Fachinformation [1] und dem EPAR entnommen [2].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency. SmPC Voxzogo (EN); Accessed September 24, 2021 [Internet]. 2021 [updated 2021; cited]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_en.pdf).
2. European Medicines Agency. EPAR Voxzogo Procedure No. EMEA/H/C/005475/0000. 2021.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information ist 08/2021 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde der EBM Stand 2021/4 verwendet, erstellt am 01.07.2021 [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Medicines Agency. SmPC Voxzogo (EN); Accessed September 24, 2021 [Internet]. 2021 [updated 2021; cited]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_en.pdf).
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM SUCHE [Internet]. 2021 [updated 2021; cited 2021 25 August]. Available from: <https://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=03230&s=Suchen>