

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Vosoritid (neues Anwendungsgebiet: Achondroplasie,
≥ 4 Monate bis < 2 Jahre)

Vom 16. Mai 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme: BioMarin International Limited	42
5.2	Stellungnahme: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	86

5.3	Stellungnahme: Universität des Saarlandes, Prof. Dr. med Tilman Rohrer	95
5.4	Stellungnahme: Prof. Dr. Oliver Semler, Uni-Kinderklinik Köln	101
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	110
5.6	Stellungnahme: Prof. Klaus Mohnike	114
D.	Anlagen	121
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	121
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	131

Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Vosoritid (Voxzogo) wurde am 1. Oktober 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Voxzogo ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes überstieg der Umsatz von Vosoritid mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Vosoritid Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 25. Oktober 2023 hat Vosoritid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung

(EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. November 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO zum Wirkstoff Vosoritid mit dem neuen Anwendungsgebiet „Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vosoritid (Voxzogo) gemäß Fachinformation

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.05.2024):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem zu bewertenden Arzneimittel sind keine Arzneimittel zur Behandlung der Achondroplasie spezifisch zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet vor:
 - Vosoritid (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insgesamt limitiert. In einem Update der S1-Leitlinie zu „Kleinwuchs“¹ vom 6. März 2023 wird als einzige Behandlungsoption der Achondroplasie der zu bewertende Wirkstoff Vosoritid genannt und eine Begleitung durch einen Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen bzw. in Einzelfällen eine kinderpsychologische Mitbetreuung empfohlen. Im Rahmen des vorangegangenen Stellungnahmeverfahrens zum Wirkstoff Vosoritid zur Behandlung der Achondroplasie von Kindern ab 2 Jahren wurde seitens der AkdÄ dargelegt, dass keine zielgerichtete medikamentöse Therapie für Personen mit Achondroplasie existiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolge vor allem supportiv, unter anderem durch die bedarfsweise Gabe von Analgetika, die Behandlung von Komplikationen sowie die Versorgung mit Hilfsmitteln.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Kinder mit Achondroplasie ab 4 Monaten bis < 2 Jahren, deren Wachstumsfugen noch offen sind, Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Vosoritid bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

¹ Binder G, Woelfle J. Kleinwuchs; Update für S1-Leitlinie Nr. 174-004. Online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004|_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf (Stand 10.01.2024)

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vosoritid wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisiert kontrollierte Studie BMN 111-206 (206), sowie deren offene Verlängerungsstudie BNM 111-208 (208) vor.

Studie 206

Bei der Studie 206 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase II-Studie zum Vergleich von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern im Alter von 0 bis < 5 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie über 52 Wochen.

Die Studienpopulation umfasst 3 Kohorten:

- Kohorte 1: Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 5 Jahren,
- Kohorte 2: Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 2 Jahren und
- Kohorte 3: Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten.

Da das zu bewertende Anwendungsgebiet jedoch lediglich Kinder ab einem Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahre umfasst, werden nur die Daten der Kohorten 2 und 3 betrachtet.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie 206 setzt sich aus jeweils 8 (Kohorte 2) bzw. 9 Kindern (Kohorte 3) im Interventionsarm und jeweils 8 Kindern in den Vergleichsarmen zusammen. Die relevante Teilpopulation umfasst somit insgesamt 33 Kinder. Dies entspricht ca. 51,6 % der gesamten Studienpopulation der Studie 206. Wo möglich und sinnvoll werden die Kohorten 2 und 3 metaanalytisch zusammengefasst.

Die in Kohorte 3 eingeschlossenen Kinder ab 0 Monaten erhielten aufgrund der erforderlichen Beobachtungsphase vorab frühestens in einem Alter von 4 Monaten die 1. Dosis von Vosoritid. Die Patientinnen und Patienten der Kohorten 2 und 3 wurden grundsätzlich zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit 30 µg/kg Vosoritid oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 206 ausgegangen.

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

Studie 208 (Langzeitdaten)

Kinder, welche die placebokontrollierte Studie 206 abgeschlossen haben, hatten anschließend die Möglichkeit, an der offenen Verlängerungsstudie 208 teilzunehmen und dort mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden. Insgesamt wurden 73 Patientinnen und Patienten in eine von 4 Alterskohorten (Alter bei 1. Gabe von Vosoritid: 0 bis < 6 Monate, ≥ 6 bis < 24 Monate, ≥ 24 bis < 60 Monate, ≥ 60 Monate) eingeschlossen. Die Beobachtung erfolgt bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße. Diese ist definiert als Nachweis des Verschlusses der Wachstumsfugen und einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit < 1,5 cm pro Jahr. Für die laufende Studie 208 legt der pharmazeutische Unternehmer Daten für die Endpunkte Körpergröße (z-Score), jährliche Wachstumsgeschwindigkeit und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment vor.

Die Langzeitdaten aus der Studie 208 sind jedoch derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können. Es sind derzeit nur begrenzte Daten über einen Zeitraum von 3,5 Jahren (max. aussagekräftiger Zeitraum: Kohorte 2 = 3,5 Jahre; Kohorte 3 = 2 Jahre) für bis zu 23 Patientinnen und Patienten verfügbar, die keine eindeutigen Rückschlüsse erlauben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Körpergröße (z-Score)

Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.

Z-Scores für die Körpergröße werden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur abgeleitet. Die Daten wurden als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt. Die Referenz entspricht einem z-Score von 0. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von mindestens 2,0 Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht, dies entspricht einem z-Score von -2. In der Studie 206 wurde eine US-amerikanische-Referenzpopulation (CDC) zur Berechnung der Körpergrößen z-Scores verwendet.

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

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

Für den Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

Die Achondroplasie ist durch disproportionierten Kleinwuchs gekennzeichnet. Die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ werden daher im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich jedoch darüber hinaus auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie zum Beispiel Funktionseinschränkungen und Mobilität widerspiegeln.

Die im Dossier vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse“ lässt allerdings keine Einschätzung zu einer patientenrelevanten Veränderung der Disproportionalität zu, da lediglich die Veränderung im Vergleich zu Baseline analysiert wurde. Ein Vergleich der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation wurde nicht vorgelegt. Die Endpunkte werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ liegen keine geeigneten Daten vor.

Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)

Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern (6 Monate bis 7 Jahre) mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht. Das Instrument besteht aus 18 Items, welche den 3 Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Kognition zugeordnet werden. Zudem wird ein Gesamtscore gebildet. Das Instrument fragt den aktuellen Zeitpunkt ab. Der Endpunkt wurde in der Studie 206 jeweils zum Screening, zu Woche 26, zu Woche 52 und bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben.

Der WeeFIM wurde in der Studie 206 erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Für die Kohorte 3 (Kinder 0 bis < 6 Monate) liegen somit keine geeigneten Daten zur Einschätzung der funktionellen Selbstständigkeit vor. Für die Kohorte 2 (Kinder \geq 6 Monate bis < 2 Jahre) zeigt sich im Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit sowohl in dem Gesamtscore als auch in den Einzeldomänen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQoL)

Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die insgesamt 97 Items sind zu 13 Subskalen zusammengefasst, von denen 10 Subskalen die allgemeine Gesundheit des Kindes erfassen. Der ITQoL erfasst mit den 3 weiteren Subskalen elterliche Auswirkung, welche nicht direkt patientenrelevant sind und somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen werden. Die Subskalen Verhalten, Gesamtverhalten, mit anderen zurechtkommen und Veränderung der Gesundheit werden erst ab einem Alter von \geq 12 Monaten erhoben. Somit liegen für die Kohorte 3 (Kinder 0 bis < 6 Monate) der Studie 206 aufgrund fehlender Erhebung zu Baseline keine geeigneten Daten vor. Auch in Kohorte 2 liegen für Patientinnen und

Patienten im Alter von ≥ 6 bis ≤ 12 Monaten bei Studienbeginn keine Erhebungen zu Baseline vor. Da anhand der vorliegenden Informationen nicht hinreichend beurteilt werden kann, ob die Kriterien hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die insgesamt in die Auswertung eingegangen sind bzw. hinsichtlich des Unterschieds der Anteile der Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen, die in die Auswertung eingegangen sind, erfüllt sind, liegen für diese Subskalen keine geeigneten Daten für die Kohorte 2 der Studie 206 vor. Zusätzlich liegen für die Subskala allgemeine Gesundheit, die gemäß Instrument ab 2 Monaten erhoben werden kann, aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, keine geeigneten Daten vor.

Dies führt in der Gesamtschau dazu, dass für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Endpunkt schwere UEs traten in der Kohorte 2 der Studie 206 keine Ereignisse auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten weder in der Kohorte 2 noch in der Kohorte 3 der Studie 206 Ereignisse auf.

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 ein statistisch signifikanter Nachteil von Vosoritid gegenüber BSC.

Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Behandlung der Achondroplasie bei Kindern ab 4 Monaten bis < 2 Jahren liegt eine direktvergleichende Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen vor, in der Vosoritid gegenüber BSC verglichen wird (Studie 206). Für das zu bewertende Patientenkollektiv sind jedoch nur die Kohorten 2 und 3 der Studie 206 relevant. Insgesamt liegen somit nur direktvergleichende Daten für 33 Kinder im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren vor. Die direktvergleichende Evidenz ist somit für dieses Patientenkollektiv als limitiert einzuschätzen.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu dem Wirkstoff Vosoritid (Voxzogo)² ist zu entnehmen, dass die Extrapolation der Daten zur Wirksamkeit von Vosoritid von Kindern ≥ 2 Jahren auf Kinder < 2 Jahren auf Grund derselben Pathophysiologie der Achondroplasie als möglich erachtet werde. Zudem gebe es keine Hinweise, dass sich die Pharmakologie von Vosoritid bei Kindern < 2 Jahren von der bei Kindern ≥ 2 Jahren unterscheide. Des Weiteren wird erwähnt, dass trotz der fehlenden statistischen Effekte für die Population der Kinder < 2 Jahren die Zunahme in Bezug auf die Standardabweichung zur Gesamtkörpergröße im ersten Behandlungsjahr ähnlich erscheine. Des Weiteren könne davon ausgegangen werden, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer sei, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen werde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale sind auch für den G-BA ausschlaggebend, um neben der direktvergleichenden Evidenz der Kinder im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren auch die Evidenz der Kinder ≥ 2 Jahren zu berücksichtigen.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Kindern < 2 Jahren ist identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinder und Jugendlichen ≥ 2 Jahren. Für alle Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, stellt BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Insofern ist auch dadurch ein maßgebliches Kriterium für die Evidenzübertragung der Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre mit Achondroplasie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung gegeben.

Gesamtbewertung

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Kohorte 2 (Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 2 Jahren) und Kohorte 3 (Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten) der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie 206 zugrunde, in der Vosoritid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. Die vorgelegten Langzeitdaten aus der Studie 208 sind hingegen derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können.

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Endpunktkategorien der Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

2 European Medicines Agency. Voxzogo; Assessment report - Variation [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxzogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Zusammenfassend ergeben sich somit auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 für die Kinder ab 4 Monaten bis < 2 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu BSC.

Insgesamt umfasst die vorliegende Evidenz auf Basis der Ergebnisse der Studie 206 für die Altersgruppe der Kinder ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre nur wenige Patientinnen und Patienten (Vosoritid: 17 vs. Placebo: 16) und ist daher limitiert. Anhand der Ergebnisse der Kohorten 2 und 3 der oben beschriebenen Studie 206 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Vosoritid im Vergleich zu BSC. Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie der Erkrankung über das gesamte Kindesalter sowie der medizinischen Rationale, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer ist, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen wird, werden für die vorliegende Bewertung auch die Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre berücksichtigt und eine Übertragung der Evidenz auf die Kinder von ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre vorgenommen.

In der Nutzenbewertung von Vosoritid für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ≥ 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, konnte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. Februar 2024). Dieser basiert auf einem statistisch signifikanten Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der metaanalytischen Zusammenfassung der Kohorte 1 der Studie 206 und der Studie 301. Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206) wuchsen über die Studiendauer von 52 Wochen unter Vosoritid-Behandlung durchschnittlich 0,96 cm mehr als im Placebo-Arm. Bei den Personen ≥ 5 Jahre in der Studie 301 war es eine Differenz von 1,57 cm. Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten in diesem Verfahren legten darüber hinaus nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar war, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen. In den anderen Endpunktkategorien zeigten sich auf Basis der Kohorte 1 der Studie 206 und der Studie 301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau wird für Kinder ab 4 Monaten bis < 2 Jahren mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der Studie 206 (Kohorte 1) sowie der Studie 301 bei Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahren, ein Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber BSC festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz nicht quantifiziert werden.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung der Ergebnisse von einer älteren Patientenpopulation auf die vorliegend zu bewertende jüngere Patientenpopulation lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Vosoritid. Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Achondroplasie bei Kindern ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie BMN 111-206 vor, in der Vosoritid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wird. Die vorgelegten Langzeitdaten der Studie BMN 111-208 sind derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können.

In den Endpunktkategorien der Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend zeigen sich somit auf Basis der Ergebnisse aus der Studie BMN 111-206 für Kinder ab 4 Monaten bis < 2 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede von Vosoritid im Vergleich zu BSC.

Für das zu bewertende Patientenkollektiv der Kinder im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren liegen insgesamt nur direktvergleichende Daten für 33 Kinder vor. Die Evidenz ist somit für dieses Patientenkollektiv als limitiert einzuschätzen. Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie der Erkrankung über das gesamte Kindesalter sowie der medizinischen Rationale, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer ist, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen wird, werden auch die Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre berücksichtigt und eine Übertragung der Evidenz auf die Kinder von ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre vorgenommen.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahren mit Achondroplasie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Unterstützend betrachtete Auswertungen von Langzeitdaten legten zudem nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist.

In der Gesamtschau stellt der G-BA daher für Vosoritid bei Kindern von 4 Monaten bis < 2 Jahren mit Achondroplasie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierten Zusatznutzen fest.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-116) zugrunde gelegt.

Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Altersgruppe ab 4 Monaten sowie aus den Angaben zur Altersgruppe ab 2 Jahren (389 [327–461] Patientinnen und Patienten) ergibt sich als Differenz für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 41 (35–49) Patientinnen und Patienten im Alter ab 4 Monaten bis < 2 Jahre. Diese Angaben sind in der unteren Grenze tendenziell überschätzt, weil die Patientenzahlen bei einer Berücksichtigung der Prävalenz der Achondroplasie auf Basis von ausschließlich Lebendgeborenen niedriger liegen können.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

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

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

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vosoritid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungsspanne in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit < 2 Jahren = 11,6 kg)³.

Da Vosoritid nach Rekonstitution nur maximal 3 Stunden aufbewahrt werden kann, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid Kinder ≥ 4 kg bis < 5 kg	0,12 mg	0,12 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Vosoritid Kinder ≥ 5 kg bis < 6 kg	0,16 mg	0,16 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Vosoritid Kinder ≥ 6 kg bis < 8 kg	0,2 mg	0,2 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Vosoritid Kinder ≥ 8 kg bis < 12 kg	0,24 mg	0,24 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

3 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid 0,4 mg	10 PLI	6 556,16 €	2,00 €	371,13 €	6 183,03 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 nach Erteilung der Positive-Opinion die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vosoritid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vosoritid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vosoritid (neues Anwendungsgebiet: Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Mai 2024 (BAnz AT 27.06.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Vosoritid gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Vosoritid

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT 09.07.2024 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Oktober 2023):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-116) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
Morbidität	↑	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Zudem Vorteil im Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) liegen keine bewertbaren Daten vor. Zudem keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
Nebenwirkungen	↔	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil im spezifischen UE Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem keine relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
<p>Erläuterungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar 		

Studie BMN 111-206: RCT, Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Kinder im Alter von 0 bis < 5 Jahren (Kohorte 1: ≥ 24 bis < 60 Monate, Kohorte 2: ≥ 6 bis < 24 Monate, Kohorte 3: 0 bis < 6 Monate).

Relevante Teilpopulationen: Kinder ab 4 Monaten bis < 2 Jahre, entsprechend Kohorte 2 und Kohorte 3 (ca. 51,6 % der Studienpopulation).

Mortalität

Endpunkt	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesamtmortalität (im Rahmen der UEs erhoben)					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	–
Kohorte 3	9	1 (11,1)	8	0 (0)	2,70 [0,13; 58,24]; 0,522

Morbidität

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	a. N ^a	b. erte Studienbeginn MW (SD)	c. Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	d. N ^a	e. erte Studienbeginn MW (SD)	f. Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	g. MD [95 %-KI]; h. p-Wert
Körpergröße (z-Score)							
Kohorte 2	8	–3,39 (0,84)	0,02 [–0,38; 0,41]	8	–4,21 (1,24)	–0,19 [–0,58; 0,20]	0,21 [–0,37; 0,79]; 0,443 ^c
Kohorte 3	9	–3,34 (0,34)	–0,68 [–1,21; –0,15] ^d	8	–2,65 (0,28)	–0,91 [–1,36; –0,45] ^d	0,23 [–0,45; 0,91]; 0,508 ^{c,d}
Gesamt							0,22 [–0,22; 0,66]; 0,332 ^e

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	i. a	j. erte Studien- beginn MW (SD)	k. Änderun- g zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	l. a	m. erte Studien- beginn MW (SD)	n. Änderun- g zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)							
Kohorte 2	8	11,51 (4,66)	-2,36 [-3,22; -1,50]	8	10,55 (4,78)	-3,00 [-3,86; -2,13]	0,63 [-0,60; 1,87]; 0,280 ^f
Kohorte 3	9	21,19 (0,93)	-9,34 [-10,78; -7,91] ^d	8	19,45 (2,67)	-10,14 [-11,48; -8,79] ^d	0,79 [-1,08; 2,67]; 0,407 ^{d,f}
Gesamt							0,68 [-0,35; 1,71]; 0,197 ^e
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment (ergänzend dargestellt)							
Kohorte 2	keine geeigneten Daten ^g						
Kohorte 3	keine geeigneten Daten ^g						
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten^h (ergänzend dargestellt)							
Kohorte 2	keine geeigneten Daten ^g						
Kohorte 3	keine geeigneten Daten ^g						
Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)ⁱ							
Gesamtscore							
Kohorte 2	7	32,3 (13,1)	14,7 (18,9) ^j	6	28,3 (13,5)	16,2 (14,6) ^j	-1,50 [-22,41; 19,41]; 0,877 ^k
Kohorte 3	keine geeigneten Daten ^l						
Selbstversorgung							
Kohorte 2	7	10,1 (2,0)	3,0 (3,6) ^j	6	9,8 (2,4)	3,7 (2,3) ^j	-0,70 [-4,47; 3,07]; 0,691 ^k
Kohorte 3	keine geeigneten Daten ^l						
Mobilität							

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	i. ^a	j. erte Studien- beginn MW (SD)	k. Änderun- g zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	l. ^a	m. erte Studien- beginn MW (SD)	n. Änderun- g zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Kohorte 2	7	9,4 (5,4)	7,6 (7,8) ^j	6	9,4 (4,9)	7,0 (7,5) ^j	0,60 [-8,79; 9,99]; 0,891 ^k
Kohorte 3	keine geeigneten Daten ^l						
Kognition							
Kohorte 2	7	12,7 (7,7)	4,1 (9,4) ^j	6	9,1 (6,4)	5,5 (7,6) ^j	-1,40 [-11,97; 9,17]; 0,776 ^k
Kohorte 3	keine geeigneten Daten ^l						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	q. ^a	r. erte Studien beginn MW (SD)	s. Änderu- ng zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	t. ^a	u. erte Studien beginn MW (SD)	v. Änderu- ng zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
ITQoL							
Kohorte 2	keine geeigneten Daten ^g						
Kohorte 3	keine geeigneten Daten ^g						

Nebenwirkungen

Endpunkt	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)^m					
Kohorte 2	8	8 (100,0)	8	8 (100,0)	-
Kohorte 3	9	9 (100,0)	8	8 (100,0)	-

Endpunkt	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^b
SUEs^m					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	2 (25,0)	0,20 [0,01; 3,61]; 0,212
Kohorte 3	9	2 (22,2)	8	3 (37,5)	0,59 [0,13; 2,70]; 0,629
Gesamt					0,42 [0,11; 1,60]; 0,203 ⁿ
schwere UEs^{m,o}					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	-
Kohorte 3	9	2 (22,2)	8	3 (37,5)	0,59 [0,13; 2,70]; 0,629
Therapieabbrüche wegen UEs					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	-
Kohorte 3	9	0 (0)	8	0 (0)	-
Reaktionen an der Einstichstelle (HLT, UEs)^p					
Kohorte 2	8	8 (100,0)	8	4 (50,0)	1,89 [0,96; 3,70]; 0,028
Kohorte 3	9	9 (100,0)	8	6 (75,0)	1,32 [0,86; 2,02]; 0,145
Gesamt					1,54 [1,06; 2,26]; 0,025 ⁿ
<p>w. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>x. Berechnung des IQWiG von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>y. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Baseline-z-Score Körpergröße</p> <p>z. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers basierend auf 10 imputierten Datensätzen, es ist jedoch unklar, was der pharmazeutische Unternehmer mit Datensätzen meint. Anhand der in Modul 4 A vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist zu erkennen, dass fehlende Werte eines Patienten bzw. einer Patientin ersetzt wurden.</p> <p>aa. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>bb. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter und Baseline-AGV</p> <p>cc. Es liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>dd. Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen</p> <p>ee. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere funktionelle Selbstständigkeit; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite Gesamtscore 18 bis 126).</p> <p>ff. MW (SD)</p> <p>gg. Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (t-Test)</p> <p>hh. Der WeeFIM wurde bei Patientinnen und Patienten < 6 Monate nicht erhoben, somit liegen für die Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate) aufgrund fehlender Werte zu Baseline keine geeigneten Daten vor.</p>					

- ii. Enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs nicht relevant beeinflusst.
 - jj. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)
 - kk. Operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
- II. Die in beiden Kohorten am häufigsten aufgetretenen PT waren Erythem an der Injektionsstelle sowie Reaktion an der Injektionsstelle.

Verwendete Abkürzungen:

AGV: Annualized Growth Velocity; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best-Supportive-Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HLT: Begriff hoher Ebene; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II; WHO: Weltgesundheitsorganisation;

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

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

ca. 35 – 49 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. April 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vosoritid	225 680,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.07.2024 B1

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Vosoritid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Neues Anwendungsgebiet: Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre) - Gemeinsamer



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Neues Anwendungsgebiet:
Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre)**

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-01-D-1008)

Modul 1

(PDF 574,62 kB)

Modul 2

(PDF 367,03 kB)

Modul 3A

(PDF 1,67 MB)

Modul 4A

(PDF 14,00 MB)

Anhang G zu Modul 4A

(PDF 7,26 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1018/>

01.03.2024 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 433,15 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vosoritid (Voxzogo)

Voxzogo® wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab dem Alter von 4 Monaten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vosoritid:

- Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Oktober 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 3,39 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,23 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vosoritid - 2023-12-01-D-1008*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 08.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.03.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Neues Anwendungsgebiet: Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre) - Gemeins:
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2021 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.09.2023 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2024 um 14:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioMarin International Limited	20.03.2024
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH	15.03.2024
Universität des Saarlandes Prof. Dr. med Tilman Rohrer	21.03.2024
Prof. Dr. Oliver Semler, Uni-Kinderklinik Köln	22.03.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2024
<i>Prof. Klaus Mohnike</i>	24.03.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BioMarin International Limited						
Fr. Dr. Reichert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Zeiß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Heep	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Schmidt	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH						
Fr. Abel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hagenlocher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Universität des Saarlandes						
Hr. Prof. Dr. Rohrer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Uni-Kinderklinik Köln						
Hr. Prof. Dr. Semler	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: BioMarin International Limited

Datum	20.03.2024
Stellungnahme zu	Vosoritid/Voxzogo®
Stellungnahme von	<i>BioMarin International Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vosoritid (VOXZOGO®) ist ein Arzneimittel, welches zur Behandlung der Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten indiziert ist, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.</p> <p>Achondroplasie ist eine schwerwiegende, seltene, genetische Erkrankung, die sich durch disproportionalen Kleinwuchs auszeichnet und mit erheblichen Beeinträchtigungen für die Patienten verbunden ist. Vosoritid ist die erste und einzige zugelassene zielgerichtete Therapie für Kinder mit Achondroplasie.</p> <p>Eine Nutzenbewertung von Vosoritid als Orphan Drug für Patienten und Patientinnen ab 2 Jahren wurde am 18.03.2022 abgeschlossen. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs und mangels wirksamer Behandlungsalternativen hat sich Vosoritid in kurzer Zeit als bevorzugte pharmakologische Behandlung der Achondroplasie etabliert, sodass mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro eine erneute Nutzenbewertung durchgeführt und am 15.02.2024 abgeschlossen wurde. Dieses Verfahren endete in einem Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Mit der Zulassung von Vosoritid für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, wurde ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren eingeleitet. Dieses Verfahren bezieht sich auf Patienten im Alter von 4 Monaten bis 2 Jahren.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wurden in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm untersucht. Die Zulassung von</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vosoritid beruht auf einer Evidenzlage die weit über das für seltene Leiden übliche Maß hinausgeht.</p> <p>Mit den zwei 52-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Studien (BMN 111-206 mit drei Kohorten für die Altersgruppen von 0 bis <6 Monate [wobei erst ab 4 Monaten unter Behandlung], ≥6 bis <24 Monate und 2 bis < 5 Jahren sowie BMN 111-301 für Kinder in der Altersgruppe von 5 bis <18 Jahren) konnte eine bisher (ohne Vosoritid) nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, repräsentiert durch Placebo, bei patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden. Durch das umfassende Studienprogramm mit den vier Langzeit- (BMN 111-202) bzw. Langzeit-Erweiterungsstudien (BMN 111-302, BMN 111-205, BMN 111-208) konnte die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid mit bis zu max. 8,5 Jahren Beobachtungsdauer untermauert werden. Zusätzlich wurden vergleichende Analysen dieser offenen Behandlungsarme gegenüber externen unbehandelten Kontrollen aus unabhängigen Quellen von Daten zum natürlichen Verlauf bei Achondroplasie durchgeführt.</p> <p>Die klinischen Daten von Vosoritid zeigen dabei einen bedeutsamen und nachhaltigen Ausgleich der jährlichen Wachstumsverlangsamung bei Kindern mit Achondroplasie, so dass das Achondroplasie-bedingte verringerte Wachstum in wesentlichem Maße kompensiert wird. Zentrale und patientenrelevante Endpunkte bei der Behandlung der Achondroplasie stellen die nach Alter und Geschlecht adjustierte Körpergröße (z-Score) und die Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) dar. Für Menschen mit Achondroplasie ist ein verbessertes Wachstum und die damit zusammenhängende Änderung der Stehhöhe von zentraler Bedeutung, führen sie doch letztlich zu einer Verbesserung der finalen</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Körpergröße im Erwachsenenalter. Da die finale Körpergröße, Wachstumsgeschwindigkeit sowie der z-Score in kausalem Zusammenhang stehen, sind diese als patientenrelevant einzustufen und in die Nutzbewertung mit einzubeziehen.</p> <p>Ebenso wichtig ist, dass es keine Verschlechterung der Körperproportionen gab, was darauf hindeutet, dass bei einer Verbesserung des linearen Knochenwachstums eine gewisse Verbesserung der Proportionalität im Laufe der Zeit beobachtet werden kann. Zusätzlich gab es keine pathologische Beschleunigung der Knochenreifung.</p> <p>Vosoritid zeigte ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne statistisch signifikante Unterschiede der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen mit Ausnahme von milden (Grad 1), vorübergehenden Reaktionen an der Injektionsstelle.</p> <p>Die Gesamtschau dieser umfangreichen Evidenz eines Medikaments für ein seltenes Leiden sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens von Vosoritid in der Behandlung der Achondroplasie herangezogen werden.</p> <p>Im Folgenden nimmt BioMarin insbesondere zur vorliegenden Evidenz, Besonderheiten der frühen Wachstumsphase bei Kindern von 4 Monaten bis 2 Jahren sowie der Bedeutung des z-Score Körpergröße als direkt patientenrelevanten Endpunkt Stellung. Zudem werden Zusammenhänge mit bzw. Rückschlüsse auf die durch eine Vosoritid-Behandlung erreichbare finale Körpergröße und weitere Aspekte erörtert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

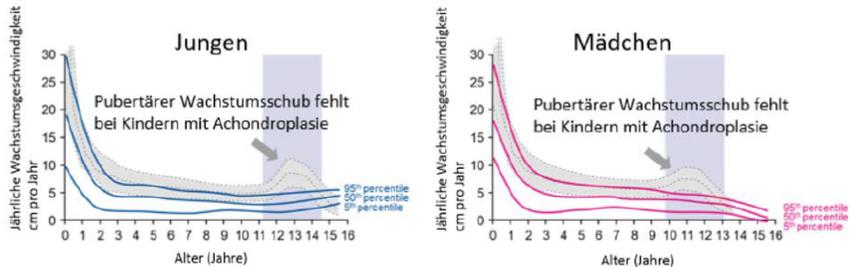
Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.49 ff	<p>Hauptpunkt der Stellungnahme: IQWiG's Gesamtaussage zum Zusatznutzen:</p> <p><u>Limitierte Evidenz:</u></p> <p>„Insgesamt umfasst die vorliegende Evidenz aus den Studien 206 und BMN 111-208 für die Altersgruppe ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre nur wenige Patientinnen und Patienten (Vosoritid: 17 vs. Placebo: 16) und ist daher limitiert.“</p> <p><u>Langzeitdaten nicht ausreichend, um Langzeiteffekt zu zeigen</u></p> <p>„Insbesondere sind auch die Langzeitdaten aus der Studie BMN 111-208 derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können. Es sind derzeit nur begrenzte Daten über einen Zeitraum von 3,5 Jahren (max. aussagekräftiger Zeitraum: Kohorte 2 = 3,5 Jahre; Kohorte 3 = 2 Jahre) für bis zu 23 Patientinnen und Patienten verfügbar.“</p> <p><u>Übertragung der Evidenz aus vorherigem Dossier (2-18) auf die Population des vorliegenden Dossiers (0-2) nicht sachgerecht</u></p> <p>„In der Nutzenbewertung A23-92 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisiert kontrollierte Studie BMN 111-206 (206), sowie deren offene Verlängerungsstudie BNM 111-208 (208) vor.</p> <p><i>Studie 206</i></p> <p>Bei der Studie 206 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase II-Studie zum Vergleich von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern im Alter von 0 bis < 5 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie über 52 Wochen.</p> <p>Die Studienpopulation umfasst 3 Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 5 Jahren, • Kohorte 2: Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 2 Jahren und • Kohorte 3: Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>noch nicht geschlossen sind, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Patientinnen und Patienten unterscheiden sich jedoch maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung. Während die Patientenpopulation der Nutzenbewertung A23-92 (≥ 2 Jahre) einen überwiegend konstanten Verlauf der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit aufweist, befinden sich die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung (≥ 4 Monate bis < 2 Jahre) in einer hochdynamischen Wachstumsphase mit einer kontinuierlichen Abnahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (siehe Abbildung 3). Somit ist eine ergänzende Berücksichtigung der Evidenz aus der Nutzenbewertung A23-92 im Sinne einer Übertragung auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung nicht sachgerecht.</p>	<p>Da das zu bewertende Anwendungsgebiet jedoch lediglich Kinder ab einem Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahre umfasst, werden nur die Daten der Kohorten 2 und 3 betrachtet.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie 206 setzt sich aus jeweils 8 (Kohorte 2) bzw. 9 Kindern (Kohorte 3) im Interventionsarm und jeweils 8 Kindern in den Vergleichsarmen zusammen. Die relevante Teilpopulation umfasst somit insgesamt 33 Kinder. Dies entspricht ca. 51,6 % der gesamten Studienpopulation der Studie 206. Wo möglich und sinnvoll werden die Kohorten 2 und 3 metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Die in Kohorte 3 eingeschlossenen Kinder ab 0 Monaten erhielten aufgrund der erforderlichen Beobachtungsphase vorab frühestens in einem Alter von 4 Monaten die 1. Dosis von Vosoritid. Die Patientinnen und Patienten der Kohorten 2 und 3 wurden grundsätzlich zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Vosoritid oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 206 ausgegangen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie 206 war die Veränderung des z-Scores der Körperlänge/-größe sowie die Sicherheit und</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>durchgezogene Linien: Kinder mit Achondroplasie; gestrichelte Linien: durchschnittliche Kinder</p> <p>Abbildung 3: Verlaufskurven aus Modul 3 A des pU zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für durchschnittliche Kinder, sowie Kinder mit Achondroplasie.</p> <p><u>Unterschiede in der Pharmakokinetik</u></p> <p>„Unabhängig davon liegen auch Unterschiede in der Pharmakokinetik vor, die zu einer höheren Dosis bei Kindern < 2 Jahren führen.“</p> <p><u>Früher Beginn der Therapie scheint plausibel, aber nicht durch Daten gestützt</u></p> <p>„Auch wenn mit Blick auf das Wirkprinzip von Vosoritid ein möglichst früher Beginn der Therapie plausibel erscheint, um eine potenzielle Steigerung des Wachstums über einen maximalen Zeitraum und somit eine gesteigerte finale Körpergröße zu</p>	<p>Verträglichkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Morbidität erhoben.</p> <p><i>Studie 208 (Langzeitdaten)</i></p> <p>Kinder, welche die placebokontrollierte Studie 206 abgeschlossen haben, hatten anschließend die Möglichkeit, an der offenen Verlängerungsstudie 208 teilzunehmen und dort mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden. Insgesamt wurden 73 Patientinnen und Patienten in eine von 4 Alterskohorten (Alter bei 1. Gabe von Vosoritid: 0 bis < 6 Monate, ≥ 6 bis < 24 Monate, ≥ 24 bis < 60 Monate, ≥ 60 Monate) eingeschlossen. Die Beobachtung erfolgt bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße. Diese ist definiert als Nachweis des Verschlusses der Wachstumsfugen und einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit < 1,5 cm pro Jahr. Für die laufende Studie 208 legt der pharmazeutische Unternehmer Daten für die Endpunkte Körpergröße (z-Score), jährliche Wachstumsgeschwindigkeit und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment vor.</p> <p>Die Langzeitdaten aus der Studie 208 sind jedoch derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können. Es sind derzeit nur begrenzte Daten über einen Zeitraum von 3,5 Jahren (max. aussagekräftiger Zeitraum: Kohorte 2 = 3,5 Jahre; Kohorte 3 =</p>

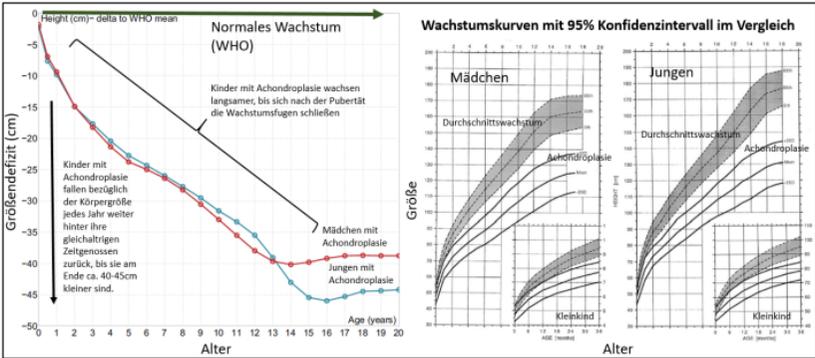
Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ermöglichen, ist die Ableitung eines Zusatznutzens derzeit nicht durch Daten gestützt.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>In der Allgemeinbevölkerung ist das Muster des Wachstums sehr gut dokumentiert. Es gibt drei Phasen in der Wachstumskurve: Kleinkindalter, Kindheit und Pubertät. Diese Phasen bilden die Summe verschiedener biologischer Prozesse, an deren Regulierung unterschiedliche Hauptfaktoren beteiligt sind und die durch verschiedene mathematische Modelle beschrieben werden. [1] Das Wachstum in den ersten zwei Lebensjahren nach der Geburt ist eine Fortsetzung des fötalen Wachstums und verlangsamt sich rapide. Man spricht auch von der Kleinkindkomponente, die hauptsächlich durch die Ernährung bestimmt und durch Schilddrüsenhormone gesteuert zu sein scheint. Bis zum Alter von 3 Jahren ist das Wachstum eine Kombination aus der Kleinkind- und der Kindheitskomponente. Die Kindheits-Komponente ist eine Periode mit einer geringeren und langsam abnehmenden Wachstumsgeschwindigkeit, die bis zur Pubertät andauert und zusätzlich unter dem starken Einfluss von Wachstumshormonen steht. Den Abschluss der menschlichen Wachstumskurve bildet die Pubertät, in der die Sexualhormone den Pubertätsschub einleiten und anschließend durch den Verschluss der Epiphyse zum Ende des Wachstums führen.</p>	<p>2 Jahre) für bis zu 23 Patientinnen und Patienten verfügbar, die keine eindeutigen Rückschlüsse erlauben.</p> <p><i>Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens</i></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Behandlung der Achondroplasie bei Kindern ab 4 Monaten bis < 2 Jahren liegt eine direktvergleichende Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen vor, in der Vosoritid gegenüber BSC verglichen wird (Studie 206). Für das zu bewertende Patientenkollektiv sind jedoch nur die Kohorten 2 und 3 der Studie 206 relevant. Insgesamt liegen somit nur direktvergleichende Daten für 33 Kinder im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren vor. Die direktvergleichende Evidenz ist somit für dieses Patientenkollektiv als limitiert einzuschätzen.</p> <p>Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu dem Wirkstoff Vosoritid (Voxzogo) ist zu entnehmen, dass die Extrapolation der Daten zur Wirksamkeit von Vosoritid von Kindern ≥ 2 Jahren auf Kinder < 2 Jahren auf Grund derselben Pathophysiologie der Achondroplasie als möglich erachtet werde. Zudem gebe es keine Hinweise, dass sich die Pharmakologie von Vosoritid bei Kindern < 2 Jahren von der bei Kindern ≥ 2 Jahren unterscheidet. Des Weiteren wird erwähnt, dass trotz der fehlenden statistischen Effekte für die Population der Kinder < 2 Jahren die Zunahme in Bezug auf die</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kinder mit Achondroplasie 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. Bei Achondroplasie ist das endochondrale Knochenwachstum in allen Phasen in gleicher Weise (fast linear) beeinträchtigt (siehe Abbildung unten). Der Rückgang ist in den ersten 2 Lebensjahren am stärksten. Anhand der Wachstumskurven zeigt sich, dass Kinder mit Achondroplasie nach 2 Jahren bereits etwa 15 cm kleiner sind als ihre Altersgenossen und bis zum Alter von 5 Jahren steigt der Unterschied auf etwa 23 cm an, was einem Größendefizit von etwa 4,6 cm pro Jahr entspricht. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit ist in den ersten Lebensjahren besonders hoch und beträgt etwa 12,5 cm pro Jahr im Intervall von 0 bis 2 Jahren und etwa 7,8 cm pro Jahr im Intervall von 0 bis 5 Jahren, verglichen mit etwa 19,25 cm und 12,2 cm pro Jahr in der Standardpopulation. Daher können Patienten in allen Altersstufen in gleicher Weise von Vosoritid profitieren, möglicherweise in jüngeren Jahren sogar noch stärker. Die Erkenntnisse sind somit übertragbar.</p>	<p>Standardabweichung zur Gesamtkörpergröße im ersten Behandlungsjahr ähnlich erschein. Des Weiteren könne davon ausgegangen werden, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer sei, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen werde.</p> <p>Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale sind auch für den G-BA ausschlaggebend, um neben der direktvergleichenden Evidenz der Kinder im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren auch die Evidenz der Kinder ≥ 2 Jahren zu berücksichtigen.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Kindern < 2 Jahren ist identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinder und Jugendlichen ≥ 2 Jahren. Für alle Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, stellt BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Insofern ist auch dadurch ein maßgebliches Kriterium für die Evidenzübertragung der Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre mit Achondroplasie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung gegeben.</p> <p><i>Gesamtbewertung</i></p> <p>Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Kohorte 2 (Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 2 Jahren) und</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung: Wachstum bei Achondroplasie. Links: zunehmendes Wachstumsdefizit, modifiziert in Anlehnung an Merker et al 2018; Rechts: Vergleich der Wachstumskurven, modifiziert in Anlehnung an Pauli et al. 2019. [2, 3]</p> <p>Zum Vergleich der Studienergebnisse BMN 111-206 und BMN 111-301 ist zu beachten, dass es Unterschiede in der Pharmakokinetik von Kindern und Erwachsenen gibt. Kleine Kinder haben einen höheren Stoffwechsel und eine größere Leber im Vergleich zu älteren Kindern. Daher sind bei kleinen Kindern höhere Dosierungen erforderlich. Zur Untersuchung der Pharmakokinetik in der Studie BMN 111-206 wurde eine höhere Dosis eingesetzt, um eine ähnliche pharmakokinetische Arzneimittlexposition zu</p>	<p>Kohorte 3 (Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten) der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie 206 zugrunde, in der Vosoritid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. Die vorgelegten Langzeitdaten aus der Studie 208 sind hingegen derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können.</p> <p>In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In den Endpunktkategorien der Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich somit auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 für die Kinder ab 4 Monaten bis < 2 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu BSC.</p> <p>Insgesamt umfasst die vorliegende Evidenz auf Basis der Ergebnisse der Studie 206 für die Altersgruppe der Kinder ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre nur wenige Patientinnen und Patienten (Vosoritid: 17 vs. Placebo: 16) und ist daher limitiert. Anhand der Ergebnisse der</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewährleisten wie bei älteren Kindern. Daher sind die Effekte mit der niedrigeren Dosis in der BMN 111-301 Studie vergleichbar. [4]</p> <p>Die Wirksamkeit von Vosoritid für Kinder ab 2 Jahren wurde bereits in der Phase-3-Studie BMN 111-301 nachgewiesen und sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA anerkannt (siehe Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid in Achondroplasie ≥ 2 Jahre mit Beschlussfassung vom 15.02.2024). Ein primäres Ziel der Studie BMN 111-206 war es daher, die Sicherheit und Pharmakokinetik in jüngeren Patienten zu belegen. Die erste Wachstumsphase bei Kindern ist sehr heterogen und verläuft dynamisch. Dies hat zwar keinen Einfluss auf die potenzielle Wirkung von Vosoritid, würde aber in klinischen Studien große Stichprobengrößen erfordern, um die Variabilität zwischen den Patienten auszugleichen. Es wurde für die Studie BMN 111-206 keine formale Berechnung des Stichprobenumfangs durchgeführt, um die Wachstumsrate der Körpergröße im ersten Lebensjahr zu berücksichtigen, wodurch es bei dem geringen Stichprobenumfang dieser seltenen Erkrankung schwierig ist, signifikante Effekte zu demonstrieren. Zudem war es nicht geplant, signifikante Unterschiede des z-Score Körpergröße in kleineren Teilkohorten aufzuzeigen.</p> <p>Darüber hinaus zeigten sich in der Placebogruppe stärkere Effekte als erwartet. Ein Vergleich der Ergebnisse des ersten Jahres der</p>	<p>Kohorten 2 und 3 der oben beschriebenen Studie 206 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Vosoritid im Vergleich zu BSC. Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie der Erkrankung über das gesamte Kindesalter sowie der medizinischen Rationale, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer ist, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen wird, werden für die vorliegende Bewertung auch die Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahre berücksichtigt und eine Übertragung der Evidenz auf die Kinder von ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre vorgenommen.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Vosoritid für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ≥ 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, konnte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. Februar 2024). Dieser basiert auf einem statistisch signifikanten Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der metaanalytischen Zusammenfassung der Kohorte 1 der Studie 206 und der Studie 301. Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206) wuchsen über die Studiendauer von 52 Wochen unter Vosoritid-Behandlung durchschnittlich 0,96 cm mehr als im Placebo-Arm. Bei den Personen ≥ 5 Jahre in der Studie 301 war es</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebogruppe in der BMN 111-206 Studie mit denen des ersten Jahres der ACH-NH Studie (Achondroplasia Natural History Study, retrospektive Beobachtungsstudie, als CLARITY Studie publiziert [5]) zeigt, dass die Placebogruppe von ACH-NH abweicht [6]. Dies beruht wahrscheinlich auf Zufall, da die Studiengröße zu gering war, um den Wachstumsparametern der natürlichen Kohorten zu entsprechen und gerade in dieser Altersgruppe das Wachstum sehr heterogen verläuft verbunden mit der schnellen Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit wie zuvor beschrieben.</p> <p>Bei einem Vergleich der Ergebnisse über 3 Jahre hingegen, zeigt sich für die Verbesserung des z-Score Körpergröße in der Gruppe < 2 Jahre ein ähnliches Ausmaß wie in der Gruppe > 2 Jahre (siehe folgende Forest Plots vs. ACH-NH der Altersgruppen > 2 Jahre und < 2 Jahre; Quelle: CHMP Assessment Report [6]).</p>	<p>eine Differenz von 1,57 cm. Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten in diesem Verfahren legten darüber hinaus nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar war, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasia assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen. In den anderen Endpunktkategorien zeigten sich auf Basis der Kohorte 1 der Studie 206 und der Studie 301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Kinder ab 4 Monaten bis < 2 Jahren mit Achondroplasia, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der Studie 206 (Kohorte 1) sowie der Studie 301 bei Patientinnen und Patienten ≥ 2 Jahren, ein Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber BSC festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz nicht quantifiziert werden.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Timepoint Studies</th> <th rowspan="2">Comparator</th> <th colspan="2">No. of Subjects</th> <th rowspan="2">Treatment Difference</th> <th rowspan="2">Treatment Difference (95% CI) Vosoritide minus Comparator</th> </tr> <tr> <th>Vosoritide</th> <th>Comparator</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">1 Year</td> </tr> <tr> <td>Study 111-206 (FAS Randomised)</td> <td>111-206 Placebo</td> <td>15</td> <td>16</td> <td>0.33</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Study 111-206 (FAS)</td> <td>111-206 Placebo</td> <td>19</td> <td>16</td> <td>0.29</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Study 111-206 (FAS Randomised)</td> <td>Longitudinal AchNH</td> <td>15</td> <td>124</td> <td>0.48</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Observational/Placebo</td> <td>33</td> <td>72</td> <td>0.46</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Longitudinal AchNH</td> <td>33</td> <td>191</td> <td>0.48</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Cross-Sectional AchNH</td> <td>33</td> <td>752 / 690</td> <td>0.42</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">2 Year</td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Observational/Placebo</td> <td>21</td> <td>58</td> <td>0.62</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Longitudinal AchNH</td> <td>21</td> <td>124</td> <td>0.63</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Cross-Sectional AchNH</td> <td>21</td> <td>658 / 557</td> <td>0.59</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">3 Year</td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Observational/Placebo</td> <td>9</td> <td>21</td> <td>1.09</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Longitudinal AchNH</td> <td>9</td> <td>46</td> <td>1.22</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Cross-Sectional AchNH</td> <td>9</td> <td>444 / 252</td> <td>1.06</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung: Forest Plot der Unterschiede in der mittleren Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert, im Jahr 1, 2 und 3, Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate [6]</p>	Timepoint Studies	Comparator	No. of Subjects		Treatment Difference	Treatment Difference (95% CI) Vosoritide minus Comparator	Vosoritide	Comparator	1 Year						Study 111-206 (FAS Randomised)	111-206 Placebo	15	16	0.33		Study 111-206 (FAS)	111-206 Placebo	19	16	0.29		Study 111-206 (FAS Randomised)	Longitudinal AchNH	15	124	0.48		Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	33	72	0.46		Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	33	191	0.48		Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	33	752 / 690	0.42		2 Year						Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	21	58	0.62		Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	21	124	0.63		Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	21	658 / 557	0.59		3 Year						Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	9	21	1.09		Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	9	46	1.22		Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	9	444 / 252	1.06		
Timepoint Studies	Comparator			No. of Subjects				Treatment Difference	Treatment Difference (95% CI) Vosoritide minus Comparator																																																																																											
		Vosoritide	Comparator																																																																																																	
1 Year																																																																																																				
Study 111-206 (FAS Randomised)	111-206 Placebo	15	16	0.33																																																																																																
Study 111-206 (FAS)	111-206 Placebo	19	16	0.29																																																																																																
Study 111-206 (FAS Randomised)	Longitudinal AchNH	15	124	0.48																																																																																																
Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	33	72	0.46																																																																																																
Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	33	191	0.48																																																																																																
Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	33	752 / 690	0.42																																																																																																
2 Year																																																																																																				
Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	21	58	0.62																																																																																																
Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	21	124	0.63																																																																																																
Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	21	658 / 557	0.59																																																																																																
3 Year																																																																																																				
Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	9	21	1.09																																																																																																
Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	9	46	1.22																																																																																																
Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	9	444 / 252	1.06																																																																																																

Stellungnehmer: BioMarin

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																										
	<div data-bbox="293 544 1167 981"> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Timepoint Studies</th> <th rowspan="2">Comparator</th> <th colspan="2">No. of Subjects</th> <th rowspan="2">Treatment Difference</th> <th rowspan="2">Treatment Difference (95% CI) Vosoritide minus Comparator</th> </tr> <tr> <th>Vosoritide</th> <th>Comparator</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">1 Year</td> </tr> <tr> <td>Study 111-206 (FAS Randomised)</td> <td>111-206 Placebo</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>0.21</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Study 111-206 (FAS)</td> <td>111-206 Placebo</td> <td>12</td> <td>8</td> <td>0.41</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Study 111-206 (FAS Randomised)</td> <td>Longitudinal AchNH</td> <td>8</td> <td>141</td> <td>0.88</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Observational/Placebo</td> <td>14</td> <td>35</td> <td>0.65</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Longitudinal AchNH</td> <td>14</td> <td>201</td> <td>0.83</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Cross-Sectional AchNH</td> <td>14</td> <td>684 / 607</td> <td>0.73</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">2 Year</td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Observational/Placebo</td> <td>11</td> <td>17</td> <td>1.05</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Longitudinal AchNH</td> <td>11</td> <td>144</td> <td>0.79</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Studies 111-206/111-208</td> <td>Cross-Sectional AchNH</td> <td>11</td> <td>614 / 506</td> <td>0.72</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung: Forest Plot der Unterschiede in der mittleren Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert, im Jahr 1, 2 und 3, Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate [6]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Effekt bei den > 2-Jährigen kann auf Patienten < 2 Jahren übertragen werden. Daraus kann ein Zusatznutzen für die gesamte Indikation abgeleitet werden.</p>	Timepoint Studies	Comparator	No. of Subjects		Treatment Difference	Treatment Difference (95% CI) Vosoritide minus Comparator	Vosoritide	Comparator	1 Year						Study 111-206 (FAS Randomised)	111-206 Placebo	8	8	0.21		Study 111-206 (FAS)	111-206 Placebo	12	8	0.41		Study 111-206 (FAS Randomised)	Longitudinal AchNH	8	141	0.88		Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	14	35	0.65		Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	14	201	0.83		Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	14	684 / 607	0.73		2 Year						Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	11	17	1.05		Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	11	144	0.79		Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	11	614 / 506	0.72		
Timepoint Studies	Comparator			No. of Subjects				Treatment Difference	Treatment Difference (95% CI) Vosoritide minus Comparator																																																																			
		Vosoritide	Comparator																																																																									
1 Year																																																																												
Study 111-206 (FAS Randomised)	111-206 Placebo	8	8	0.21																																																																								
Study 111-206 (FAS)	111-206 Placebo	12	8	0.41																																																																								
Study 111-206 (FAS Randomised)	Longitudinal AchNH	8	141	0.88																																																																								
Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	14	35	0.65																																																																								
Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	14	201	0.83																																																																								
Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	14	684 / 607	0.73																																																																								
2 Year																																																																												
Studies 111-206/111-208	Observational/Placebo	11	17	1.05																																																																								
Studies 111-206/111-208	Longitudinal AchNH	11	144	0.79																																																																								
Studies 111-206/111-208	Cross-Sectional AchNH	11	614 / 506	0.72																																																																								

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.16, ab Zeile 13	<p>IQWiG hat die noch laufende Studie BMN 111-209 als grundsätzlich relevant identifiziert und merkt an:</p> <p>„In die Studie wurden Kinder im Alter bis zu 12 Monate mit Achondroplasie und erhöhtem Risiko für den Bedarf einer Operation zur zervikomedullären Dekompression eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stellen damit eine Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung dar, wobei auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen wird, dass sich die dort untersuchte Population nicht in relevantem Umfang mit der zur Nutzenbewertung herangezogenen Patientenpopulation der Studie BMN 111-206 überschneidet. Im European Public Assessment Report (EPAR) wird ein gekürzter Interimsbericht der Studie BMN 111-209 für die Beurteilung der klinischen Sicherheit aufgeführt. Diese Daten gehen im EPAR in die Auswertung einer gepoolten Sicherheitspopulation ein und liegen nicht separat für die Studie BMN 111-209 vor. Gemäß Studienprotokoll werden auch anthropometrische Messungen durchgeführt, sodass grundsätzlich auch Auswertungen zu im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevanten Nutzen-Endpunkten wie der Körpergröße (z-Score) ... denkbar sind. Grundsätzlich erscheint somit eine Nutzen-Schaden-Abwägung auch für die in der Studie BMN 111-209 betrachtete Population mit erhöhtem Risiko für den Bedarf einer Operation zur</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zervikomedullären Dekompression möglich. Gemäß Angaben des pU ist jedoch für die noch laufende Studie BMN 111-209 zwar die Rekrutierung abgeschlossen, eine Interimsanalyse erfolge aber erst nach der 2-jährigen randomisierten Behandlungsphase.</p> <p>Basierend auf den vorliegenden Informationen ist unklar, ob es sich bei dem im EPAR beschriebenen gekürzten Interimsbericht der Studie BMN 111-209 (Interimsbericht vom 25.02.2022 für die Beurteilung der klinischen Sicherheit) um einen von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt handelt. Sofern es sich um einen von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt handelt, stellt dieser einen für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt dar. In diesem Fall sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>Die Zwischenergebnisse mit Datenschnitt vom 25.02.2022, die in den EPAR (European Public Assessment Report) aufgenommen wurden, waren keine Anforderung der Zulassungsbehörden. Die im EPAR berichtete Zwischenanalyse enthielt nur Sicherheitsdaten und wurde von BioMarin freiwillig eingereicht, um die Datenlage zur Sicherheit zu erhöhen, wie im Protokoll der Besprechung (EMA Pre-Type II Variation Submission Meeting) zwischen EMA (Rapporteur</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Co-Rapporteur) und BioMarin festgehalten [7]. Der Zwischenbericht vom 07.10.2022 mit Datenschnitt vom 25.02.2022 der Studie BMN 111-209 enthält nur Sicherheitsergebnisse, es wurden keine Wirksamkeitsanalysen durchgeführt. Er ist als Anlage zu dieser Stellungnahme angefügt. [8]</p> <p>In der Beratungsbesprechung (Scientific Advice Meeting) fragten die (Ko-)Rapporteure nach dem Status der Studie BMN 111-209 und erkundigten sich, ob es sich dabei um die Studie zur Bewertung der Wirbelsäulenkompression und des Foramen magnum handele. BioMarin bestätigte, dass die Einreichung alle Sicherheitsdaten aus der Studie BMN 111-209 enthalten würde, dass aber keine Wirksamkeitsdaten verfügbar sein würden. BioMarin wies auch darauf hin, dass einigen Kindern in der Studie Vosoritid von Geburt an verabreicht worden wäre. Im Rahmen der Variationsanforderung des Typs II (Type II variation request) wurde mit den Behörden vereinbart, dass ein Zwischenbericht der Studie BMN 111-209 vorgelegt werden wird, wenn alle Patienten 104 Behandlungswochen erreicht haben (was voraussichtlich Anfang 2025 der Fall sein wird).</p> <p>Somit war die Aufnahme der Studienergebnisse von BMN 111-209 in den EPAR keine Verpflichtung der Zulassungsbehörden, sondern BioMarin hat angeboten, zusätzliche Daten zur Sicherheit hinzuzufügen. Der vorläufige Studienbericht für die Studie BMN</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	111-209 (voraussichtlich fertig im 1. Quartal 2025) ist dagegen eine Verpflichtung, die sich aus der Typ-II-Variation ergibt, und sie ist auch eine Verpflichtung im Risikomanagementplan.	
Seite 1.22, Zeile 15	<p>Kommentar des IQWiG zu den deskriptiven Auswertungen der Studie BMN 111-206/208: „Für die unterstützende Betrachtung von Langzeiteffekten im Endpunkt Körpergröße (z-Score) sind aufgrund der vorliegenden Fragestellung (Alter \geq 4 Monate bis $<$ 2 Jahre) jeweils die Auswertungen mit Kindern im Alter von 0 bis $<$ 6 Monaten und \geq 6 bis $<$ 24 Monaten relevant, und von diesen auch nur die vos/vos-Arme ohne Sentinels, da diese einen längeren Zeitraum mit einer Gabe von Vosoritid abbilden. Auswertungen unter Ausschluss der unverblindeten Sentinel-Patientinnen und -Patienten liegen nicht vor.“</p> <p>Anmerkung BioMarin: Die vos/vos-Arme der Langzeit-Erweiterungsstudie BMN 111-206/208 wurden unter Ausschluss der unverblindeten Sentinel-Patienten analysiert. Die Resultate liegen für die Endpunkte z-Score Körpergröße [9], Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [10], Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment [11] und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten [12-15] für</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>jeweils alle vier Alterskohorten und alle Studienvisiten zum Datenschnitt 19.12.2022 vor.</p> <p>Für die Altersgruppen 0 bis < 6 Monate und ≥ 6 bis < 24 Monate werden die Resultate für den Endpunkt z-Score Körpergröße hier ergänzend zusammengefasst.</p> <p>Nach Woche 156 (3 Jahre) und Woche 182 (3,5 Jahren) sind zum Zeitpunkt des Datenschnittes nur noch Daten für vos/vos-Probanden zwischen ≥ 6 und < 24 Monaten vorhanden.</p> <p>Mittlerer z-Score Körpergröße (SD) (vos/vos ausschließlich der Sentinels)</p> <table border="1" data-bbox="293 927 1171 1350"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Alter an Tag 1 von Vosoritid</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0 bis < 6 Monate (N=8)</th> <th>≥ 6 bis < 24 Monate (N=8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>-3,37 (1,09), n=8</td> <td>-3,39 (0,84), n=8</td> </tr> <tr> <td>Woche 26</td> <td>-3.87 (1.02), n=8</td> <td>-3.55 (0.89), n=7</td> </tr> <tr> <td>Woche 52 (1 Jahr):</td> <td>-4.04 (0.73), n=8</td> <td>-3.40 (0.80), n=8</td> </tr> <tr> <td>Woche 78</td> <td>-3.89 (0.51), n=8</td> <td>-3.89 (1.11), n=8</td> </tr> <tr> <td>Woche 104 (2 Jahre)</td> <td>-4.33 (0.64), n=8</td> <td>-3.95 (1.10), n=8</td> </tr> </tbody> </table>		Alter an Tag 1 von Vosoritid			0 bis < 6 Monate (N=8)	≥ 6 bis < 24 Monate (N=8)	Baseline	-3,37 (1,09), n=8	-3,39 (0,84), n=8	Woche 26	-3.87 (1.02), n=8	-3.55 (0.89), n=7	Woche 52 (1 Jahr):	-4.04 (0.73), n=8	-3.40 (0.80), n=8	Woche 78	-3.89 (0.51), n=8	-3.89 (1.11), n=8	Woche 104 (2 Jahre)	-4.33 (0.64), n=8	-3.95 (1.10), n=8	
	Alter an Tag 1 von Vosoritid																						
	0 bis < 6 Monate (N=8)	≥ 6 bis < 24 Monate (N=8)																					
Baseline	-3,37 (1,09), n=8	-3,39 (0,84), n=8																					
Woche 26	-3.87 (1.02), n=8	-3.55 (0.89), n=7																					
Woche 52 (1 Jahr):	-4.04 (0.73), n=8	-3.40 (0.80), n=8																					
Woche 78	-3.89 (0.51), n=8	-3.89 (1.11), n=8																					
Woche 104 (2 Jahre)	-4.33 (0.64), n=8	-3.95 (1.10), n=8																					

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1"> <tr> <td>Woche 130</td> <td>-5.23 (0.98), n=2</td> <td>-3.95 (1.12), n=8</td> </tr> <tr> <td>Woche 156 (3 Jahre)</td> <td>-</td> <td>-3.86 (1.08), n=7</td> </tr> <tr> <td>Woche 182</td> <td>-</td> <td>-2.68 (1.22), n=2</td> </tr> </table>	Woche 130	-5.23 (0.98), n=2	-3.95 (1.12), n=8	Woche 156 (3 Jahre)	-	-3.86 (1.08), n=7	Woche 182	-	-2.68 (1.22), n=2	<p>Dies entspricht einer mittleren (SD) Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline von -1.53 (0.69) nach 2,5 Jahren in der Kohorte 0 bis < 6 Monate und von +0.32 (0.07) in der Kohorte ≥ 6 bis < 24 Monate nach 3,5 Jahren.</p> <p>Bei der Interpretation der langfristigen Veränderungen des z-Scores Körpergröße in dieser Population von mit Vosoritid behandelten Teilnehmern sollte in der Langzeit-Erweiterungsstudie in Ermangelung einer Kontrollgruppe der natürliche Wachstumsverlauf bei Kindern mit Achondroplasie berücksichtigt werden, speziell die Akkumulation des Größendefizits im Vergleich zu Kindern mit durchschnittlicher Statur bis zum Alter von 5 Jahren und einer allgemeinen Abnahme des z-Scores Körpergröße im Laufe der Zeit bei den unbehandelten Kindern mit Achondroplasie dieser Altersgruppe [16, 2]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme und Berücksichtigung der Daten</p>	
Woche 130	-5.23 (0.98), n=2	-3.95 (1.12), n=8										
Woche 156 (3 Jahre)	-	-3.86 (1.08), n=7										
Woche 182	-	-2.68 (1.22), n=2										

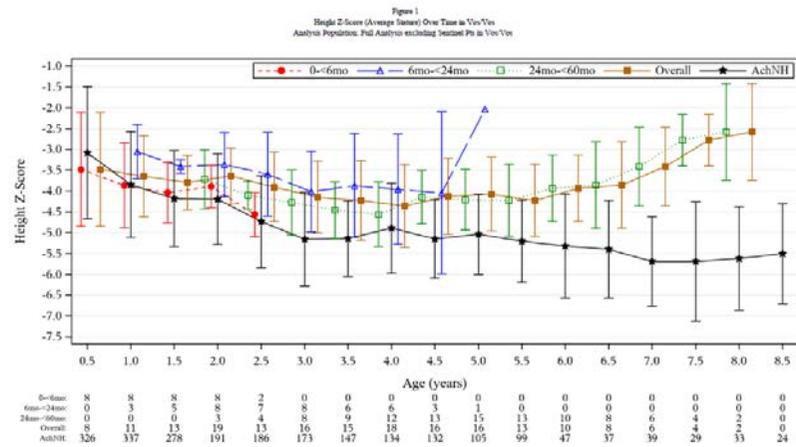
Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.23, Zeile 31	Kommentar des IQWiG zu Auswertungen der Studie BMN 111-206/208: „Um eine bessere Vergleichbarkeit der Langzeitdaten zwischen den verschiedenen Alterskohorten im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, wäre (insbesondere für z-Score und AGV) zudem grundsätzlich eine Darstellung der Körpergrößen z-Scores gegenüber dem Alter der Kinder (auf der x-Achse) sinnvoll.“ Anmerkung BioMarin: Die graphischen Darstellungen wurden für jeweils die Endpunkte z-Score Körpergröße [17] und Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [18] erstellt (siehe folgende zwei Abbildungen). Zur besseren Lesbarkeit wird auf die Grafiken im Anhang verwiesen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.



Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation.
 a Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points. Baseline was defined as the last assessment prior to initiation of the active study drug.
 Height Z-scores are derived using age-sex specific reference data (means and SDs) for average stature children per the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). AchNH (Achondroplasia Natural History) reference derived from CLARITY (Hoover-Fong J et al. Orphanet J Rare Dis. 2021).
 Subjects aged < 24 months, body length takes precedence over standing height. For the first year of treatment, subjects aged < 24 months at baseline and >= 24 months at Week 52, body length takes precedence throughout the year.
 Z-score for 111-208 and AchNH is derived for all pairs of height assessments 6 months (+/- 1 month) apart as: ((Height at end of 6 months - Height at start of 6 months) / (Date at end of 6 months - Date at start of 6 months)) x 365.25. The closest Z-score to the beginning of the interval determines the summary age group, i.e., 0.5 for 0.5 to 1, 1 for 1 to 1.5, 1.5 for 1.5 to 2, 2 for 2 to 3, , and etc. In the event a subject has more than one Z-score associated to specific summary age group then the Z-score with maximum overlap for that 6 month interval is retained, and for equal overlap the one closest to 6 months in length will be selected.
 Report: ed90849615MAR2024 14:30 ace/acedev/bum111/ach/111208/misc/202309a/computstat/fig_01_00_00_000_000_000_gm_mean_haz_fx_srh.pdf-rtf
 Source: ace/acedev/bum111/ach/111208/misc/202309a/progstat/g_gm_mean_haz.sas, Database: Unlocked - extracted on 11JAN2023, Dms-cur: 19DEC2022

Abbildung: Verlaufs des z-Scores Körpergröße gegenüber dem Alter (vos/vos Arm unter Ausschluss der Sentinels) für alle drei Alterskohorten insgesamt, für jede Alterskohorte separat sowie für die Achondroplasia Natural History Kohorte aus der CLARITY Studie. [17]

Stellungnehmer: BioMarin

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																								
	<div data-bbox="313 534 1142 1005"> <p style="text-align: center;">Figure 2 6-Month Interval Annualized Growth Velocity (AGV) Over Time in Vos/Vos Analysis Population: Full Analysis excluding Sentinel Pts in Vos/Vos</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>0.5</td><td>1.0</td><td>1.5</td><td>2.0</td><td>2.5</td><td>3.0</td><td>3.5</td><td>4.0</td><td>4.5</td><td>5.0</td><td>5.5</td><td>6.0</td><td>6.5</td><td>7.0</td><td>7.5</td><td>8.0</td><td>8.5</td> </tr> <tr> <td>0-6mo</td> <td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>6mo-24mo</td> <td>0</td><td>3</td><td>5</td><td>8</td><td>7</td><td>8</td><td>6</td><td>6</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>24mo-60mo</td> <td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>4</td><td>8</td><td>9</td><td>12</td><td>13</td><td>15</td><td>13</td><td>10</td><td>8</td><td>6</td><td>4</td><td>2</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>8</td><td>11</td><td>13</td><td>19</td><td>13</td><td>16</td><td>15</td><td>18</td><td>16</td><td>16</td><td>13</td><td>10</td><td>8</td><td>6</td><td>4</td><td>2</td> </tr> <tr> <td>AchNH</td> <td>326</td><td>337</td><td>278</td><td>191</td><td>186</td><td>173</td><td>147</td><td>134</td><td>132</td><td>105</td><td>99</td><td>47</td><td>37</td><td>39</td><td>29</td><td>33</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">AGV, annualized growth velocity; Max, maximum; Min, minimum; SD, standard deviation. A Change from baseline was based on the subjects with available measurements at both time points. Baseline was defined as the last assessment prior to initiation of the active study drug. For subjects aged 0 to < 6 months at start of vos/vos, baseline AGV is defined as [(Height at Baseline - last height measurement at least 3 months prior to Day 1)/(Date of Baseline Assessment - Date of last height assessment at least 3 months prior to Day 1)] x 365.25. For all other subjects, the height 6 months prior to Day 1 of vos/vos is used instead. AGV for 111-208 and AchNH is derived for all pairs of height assessments 6 months (<= 1 month) apart as [(Height at end of 6 months - Height at start of 6 months)/(Date at end of 6 months - Date at start of 6 months)] x 365.25. The midpoint of the AGV interval determines the summary age group, i.e., 0.5 for 0.5 to 1, 1 for 1 to 1.5, 1.5 for 1.5 to 2, 2 for 2 to 3, and etc. In the event a subject has more than one AGV associated to specific summary age group then the AGV interval with maximum overlap for that 6 month interval is retained, and for equal overlap the one closest to 6 months in length will be selected. Report: ed908456 15MAR2024 14:30 :ace:acedev:bun111:ach:111208:mao202309a:output:stat:fig_02.00.00.000.000.000_gv_mean_age_fat_sah.pdf:ref Source: :ace:acedev:bun111:ach:111208:mao202309a:progstat_gv_mean_age.sas, Database: Unlocked - extracted on 11JAN2023, Data-cut: 19DEC2022</p> </div> <div data-bbox="280 1149 1153 1372"> <p>Abbildung: Verlaufs der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber dem Alter (vos/vos Arm unter Ausschluss der Sentinels) für alle drei Alterskohorten insgesamt, für jede Alterskohorte separat sowie für die Achondroplasia Natural History Kohorte aus der CLARITY Studie. [18]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme und Berücksichtigung der Daten</p> </div>		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	0-6mo	8	8	8	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6mo-24mo	0	3	5	8	7	8	6	6	3	1	0	0	0	0	0	0	24mo-60mo	0	0	0	3	4	8	9	12	13	15	13	10	8	6	4	2	Overall	8	11	13	19	13	16	15	18	16	16	13	10	8	6	4	2	AchNH	326	337	278	191	186	173	147	134	132	105	99	47	37	39	29	33	
	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5																																																																																									
0-6mo	8	8	8	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																									
6mo-24mo	0	3	5	8	7	8	6	6	3	1	0	0	0	0	0	0																																																																																										
24mo-60mo	0	0	0	3	4	8	9	12	13	15	13	10	8	6	4	2																																																																																										
Overall	8	11	13	19	13	16	15	18	16	16	13	10	8	6	4	2																																																																																										
AchNH	326	337	278	191	186	173	147	134	132	105	99	47	37	39	29	33																																																																																										

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.34, Zeile 11	<p>IQWiG merkt an „im Dossier des pU liegen diskrepante Angaben dazu vor, welche Referenzpopulation der Ableitung der Körpergrößen z-Scores für die Kohorten 2 und 3 der Studie 206 zugrunde liegt.</p> <p>So gibt der pU in Modul 4 A an, die z-Scores für Patientinnen und Patienten im Alter von < 24 Monaten auf Basis der Körperlänge gegenüber einer Referenz der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abzuleiten. In seinen Auswertungen legt der pU jedoch für die Kohorte 2 und 3 der Studie 206 Ergebnisse vor, welche auf Körpergrößen z-Scores basieren, die anhand einer CDC-Referenzpopulation abgeleitet sind.“</p> <p>Anmerkung BioMarin: Es wurde nur die CDC-Referenzpopulation verwendet.</p> <p>Die WHO-Referenzen wurden für den vorläufigen Studienbericht 206/208, der für die Einreichung bei der FDA erstellt wurde, verwendet. Die Analysen für die finalen Studienberichte der Studien BMN 111-206 und 208 und alle nachfolgenden Analysen basieren auf der CDC-Referenzpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In Modul 4, Operationalisierung des Endpunkt z-Score Körpergröße, entfällt der Hinweis auf die WHO-Population.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.23, Zeile 5	<p>Kommentar des IQWiG zu vergleichenden Analysen:</p> <p>„Die vorgelegten Querschnittsanalysen gegenüber externen Kontrollarmen sind für die unterstützende Betrachtung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet, da in den gebildeten Kontrollgruppen nicht dieselben Patientinnen und Patienten über die Zeit beobachtet wurden. Durch den Querschnitt zu Baseline und dem jeweiligen Analysezeitpunkt können grundlegend verschiedene Vergleichspopulationen entstehen.</p> <p>Beim Vergleich 206/208 vs. CLARITY bzw. Beobachtung/Placebo gehen alle Kinder aus der Studie 206 in den Interventionsarm 206/208 für die Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate ein, also auch die, die in der Studie 206 zunächst mit Placebo behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 0 bis < 6 Monate, welche in der Studie 206 Placebo erhielten, sind ebenfalls von der Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate umfasst, da diese zum Zeitpunkt der 1. Dosis Vosoritid in der Studie BMN 111-208 in die höhere Altersgruppe (≥ 6 bis < 24 Monate) übergehen.</p> <p>Darüber hinaus gehen in der Auswertung 206/208 sowohl in der Altersgruppe 0 bis < 6 Monate als auch in der Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate die Sentinel-Patientinnen und -Patienten, die unverblindet Vosoritid erhielten, ein.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie BMN 111-206/208 wurden sowohl Längs- als auch Querschnittsanalysen unter Verwendung der ACH-NH Studie (Achondroplasia Natural History Study, als CLARITY Studie publiziert [5]) vorgelegt.</p> <p>Für die Bewertung der Zunahme der Körpergröße bzw. des z-Scores über einen langen Nachbeobachtungszeitraum eignen sich Querschnittsanalysen am besten für Natural History (NH)-Studien, da die Datenerfassung unregelmäßig erfolgt und es schwierig ist, die Veränderung der Körpergröße gegenüber dem Ausgangswert zu ermitteln.</p> <p>Für die Querschnittsanalysen wurden die Probanden aus der NH-Datenquelle mit den Probanden im aktiven Arm sowohl zu Studienbeginn als auch zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt der Analyse nach Geschlecht und Alter abgeglichen. Der Behandlungseffekt aus den Querschnittsanalysen ergibt sich durch Subtraktion des Unterschieds zwischen dem aktiven Arm und dem Kontrollarm bei Studienbeginn von demjenigen bei der Nachbeobachtung, um die bereits bestehenden Unterschiede zwischen den beiden Armen zu bereinigen. BioMarin stimmt zu, dass der Querschnittsansatz dazu führt, dass zu Beginn und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung eine andere Gruppe von Patienten bewertet wird. Dennoch wurde dieser Ansatz aufgrund der in der Clarity-Datenquelle verfügbaren Datenmenge und der Größe der</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontrollarme zu jedem Zeitpunkt als robust angesehen, wodurch das Risiko einer Verzerrung minimiert wird.</p> <p>Der Interventionsarm 206/208 wurde nach dem Alter zum Zeitpunkt der ersten Vosoritid-Dosis gruppiert. Für die Analysen 111-208 wurden die Probanden mit der erforderlichen Dauer der Nachbeobachtung nach dem Alter bei Behandlungsbeginn gruppiert und in den aktiven Arm in einer der drei Altersgruppen für die vergleichenden Analysen mit externen Kontrollen aufgenommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Querschnittsanalysen gegenüber externen Kontrollarmen sollten bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da diese vergleichenden Analysen die beste verfügbare Evidenz liefern.</p>	
Seite 1.23, Zeile 19	<p>Kommentar des IQWiG zu vergleichenden Analysen:</p> <p>„Ungeachtet der zuvor genannten Kritikpunkte hat der pU keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der Studienpool ist somit hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig. Aufgrund dessen sind auch die Längsschnittanalysen nicht für eine unterstützende Betrachtung geeignet.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Auswahl der Datenquelle für die vergleichenden Wirksamkeitsanalysen der Langzeitdaten gegenüber unbehandelten externen Vergleichspopulationen (entsprechend Best Supportive Care) wurde auf folgende Eigenschaften geachtet, um den Empfehlungen der behördlichen Leitlinien zu entsprechen (FDA Draft Guidance for Industry: Rare Disease Natural History Studies for Drug Development [März 2019]. [19])</p> <p>Die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation sollten</p> <ul style="list-style-type: none"> - für die Achondroplasie-Population, die an den Vosoritid-Interventionsstudien teilnimmt, repräsentativ sein und ebenso anderen veröffentlichten Datenquellen entsprechen, um das Potenzial für Selektionsverzerrungen zu verringern - eine ähnliche Qualität und Vorgehensweise bei der Datenerhebung wie bei den interventionellen Vosoritid-Studien aufweisen, um das Potenzial für Informationsverzerrungen zu verringern - ausreichend aktuell sein, ähnlich den Interventionsstudien - eine ausreichende Anzahl unbehandelter Teilnehmer mit einer bestätigten Diagnose der Erkrankung einschließen, für die vollständige und stringent erhobene Größendaten verfügbar waren, die BioMarin zugänglich waren, und deren Daten zur 	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weitergabe an die Gesundheitsbehörden zur Verfügung standen sowie repräsentativ für die eingeschriebene Teilnehmerpopulation und den vorherrschenden Pflegestandard an den Vosoritid-Prüfzentren waren</p> <p>Darüber hinaus mussten die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation über umfangreiche Quer- und Längsschnittdaten zur Körpergröße der Teilnehmer für den zu untersuchenden Alterszeit-raum mit dokumentiertem Alter zum Zeitpunkt der Größenbestimmung verfügen. Die Größe sollte die in den Studien verwendete pädiatrische Altersspanne (bis zu 8 Jahren) abdecken, so dass eine ausreichende Anzahl von unbehandelten Teilnehmern mit Teilnehmern an den Interventionsstudien zu Vosoritid abgeglichen werden kann und auch eine Längsschnittbeobachtung möglich ist.</p> <p>Um Informationsverzerrungen zu minimieren, mussten die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation die anthropometrischen Messungen exakt und nach einem gleich hohen Standard wie in klinischen Studien erfassen lassen. Um dies zu erreichen, mussten der Hauptprüfer und die Studienzentren Datenerfassungstechniken anwenden, wie z. B. sorgfältige Aufzeichnungen und die Verwendung von Protokollen für die Datenerfassung und -speicherung, die die Vollständigkeit, Genauigkeit und überprüfbare Herkunft der Daten gewährleisten.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schließlich ist es wichtig, dass die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation zeitgemäß genug sind, um die aktuellen Standards der multidisziplinären Betreuung, die Ernährungsstandards und andere Faktoren, die das Wachstum beeinflussen, widerzuspiegeln, um eine Verzerrung des langfristigen Trends zu minimieren, auch wenn nicht davon auszugehen ist, dass es im Laufe der Zeit beträchtliche Schwankungen bei der klinischen Bewertung oder den Messstandards für die Körpergröße geben wird.</p> <p>Das Paket der Datenquellen, die diese Anforderungen erfüllten und deshalb als externe Kontrollen verwendet wurden, umfasst die folgende aktuelle, retrospektive Beobachtungsstudie sowie prospektive Studien aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Vosoritid, die in Nordamerika und Europa durchgeführt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Achondroplasia Natural History (ACH-NH) Studie, publiziert als CLARITY Studie: auf Basis eines Studienprotokolls durchgeführte retrospektive, multizentrische Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Achondroplasie-Patienten, bei der 1374 Teilnehmer im Alter von 0 bis 75 Jahren teilnahmen und bei denen insgesamt 14.292 Größenmessungen durchgeführt wurden [5].	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Ein Pool aus Beobachtungs- und Placebo-Studiendaten des klinischen Entwicklungsprogramms von Vosoritid, der prospektive Beobachtungsdaten aus der Studie 111-901, Vorbehandlungsdaten (Beobachtungsdaten) aus der Studie BMN 111-206 und Daten aus den Placebo-Phasen der Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 umfasst und 369 Teilnehmer zwischen 0 und 15 Jahren mit insgesamt 3089 Größenmessungen repräsentiert (Beobachtungs-/Placebo-datenquelle) [12].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Ansicht von BioMarin ist damit der Studienpool hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachvollziehbar und bildet die unbehandelte Population ausreichend ab. Deshalb sollten die vergleichenden Wirksamkeitsanalysen der Langzeitdaten der Studie BMN 111-206/208 gegenüber unbehandelten externen Vergleichspopulationen berücksichtigt werden.</p>	
Seite 1.35, Zeile 3	<p>IQWiG's Kommentare zur Relevanz der Endpunkte, hier z-Score Körpergröße:</p> <p>„Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft. Es ist jedoch schwer abschätzbar, wie sich eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) letztendlich auf die Patientin bzw. den Patienten auswirkt. Für die</p>	<p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Z-Scores für die Körpergröße werden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur abgeleitet. Die Daten wurden als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt. Die Referenz entspricht</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein (potenzieller) Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht abschließend quantifizieren.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>Wie bereits in der Stellungnahme vom 22.12.2023 dargelegt, haben sowohl das IQWiG und der G-BA den z-Score Körpergröße als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation Achondroplasie eingestuft. Ebenso konnte der klinisch relevante therapeutische Nutzen bereits nach dem ersten Behandlungsjahr für verschiedene Entwicklungsphasen (abhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bzw. Alter bei Therapiebeginn) belegt werden. Zielsetzung der Behandlung mit Vosoritid ist die Verbesserung der finalen Gesamtgröße, was durch einen frühen Behandlungsbeginn optimiert werden kann. Jedes Jahr Behandlung bis zum Schließen der Wachstumsfugen wirkt sich auf die mögliche finale Gesamtgröße und Verringerung des Kleinwuchses (definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht) aus.</p> <p>Eine Studiendauer von frühzeitigem Behandlungsbeginn mit 4 Monaten bis zum Schließen der Wachstumsfugen (mit 18 Jahren) vor Zulassung ist einerseits ethisch nicht vertretbar und wird auch bei anderen Krankheiten mit Langzeitbehandlung von den</p>	<p>einem z-Score von 0. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von mindestens 2,0 Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht, dies entspricht einem z-Score von -2. In der Studie 206 wurde eine US-amerikanische-Referenzpopulation (CDC) zur Berechnung der Körpergrößen z-Scores verwendet.</p> <p>Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsbehörden für die Nutzen-Risiko-Bewertung nicht gefordert.</p> <p>Patienten mit Achondroplasie erreichen eine durchschnittliche Körpergröße von 124 cm (Frauen) bzw. 132 cm (Männer). [3] Nach dem Schwerbehindertengesetz werden in Deutschland Menschen mit einer Körpergröße von weniger als 140 cm als kleinwüchsig eingestuft.</p> <p>Die Daten der klinischen Phase 3 Studie zeigten, dass Vosoritid zu einem zusätzlichen Wachstum von 1,57 cm pro Jahr führte und dass diese Wirkung über viele Jahre hinweg erhalten blieb. Für Patienten, die von Geburt an behandelt werden, gibt es ein Behandlungsfenster von etwa 16 Jahren für Mädchen und 18 Jahren für Jungen. [1] Rein rechnerisch ergibt sich daraus ein zusätzliches Wachstum von 25 oder 28 cm. Somit können sowohl Mädchen als auch Jungen eine Körpergröße erreichen, die über dem Grenzwert zur Schwerbehinderung liegt.</p> <p>Dies wurde sowohl Prof. Semler als auch Prof. Mohnike in der Anhörung zu Vosoritid vom 08.01.2024 bestätigt. [20] Prof. Semler legte dar, dass Vosoritid zu einem zusätzlichen Wachstum von 1,57 cm pro Jahr führt und da in der unbehandelten Gruppe die finale Gesamtgröße in etwa 1,32 Meter beträgt, kann nach einer fünfjährigen Behandlung der Schwellenwert von 1,40 m als Grenze zu einer Behinderung überschritten werden. Sowohl Prof. Semler</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als auch Prof. Mohnike bestätigten, dass dies auch in der Praxis der Fall ist und mittlerweile Real-World-Daten vorliegen, die bestätigen, dass behandelte Kinder bereits eine Körpergröße von über 1,40 Meter erreicht haben.</p> <p>Neben den im vorliegenden Dossier dargestellten Daten aus klinischen Studien erhärten auch Prognosen zur Auswirkung auf die finale Gesamtgröße den Langzeiteffekt von Vosoritid. Sie wurden von BioMarin bereits in dem Dossier vom 30.09.2021 vorgelegt und umfassen Extrapolationsanalysen, die das Wachstum nach der letzten verfügbaren Größenmessung sowie verfügbare Langzeitdaten und verschiedene Annahmen berücksichtigen und die finale Gesamtgröße beim Erreichen eines Alters von 16 Jahren schätzen. Selbst unter der konservativen Annahme, dass die Probanden nach der zuletzt erfassten Messung nicht mehr wachsen (last observed carried forward [LOCF]), ergab sich ein mittlerer Unterschied von 11,57 cm zwischen den Probanden in der Vosoritid-Gruppe und der externen Kontrolle, während eine Annahme von gleichbleibendem Wachstum unter Vosoritid-Therapie zu einem Unterschied von 19,01 cm (95% KI: 13,57 cm; 24,46 cm) führte. Da bereits gezeigt wurde, dass Vosoritid nicht zu einem verfrühten Epiphysenschluss führt, unterstützt diese Analyse die Evidenz, dass die Wirkung von Vosoritid auf das Wachstum über einen längeren Zeitraum kontinuierlich bestehen bleibt und letztendlich zu einer signifikanten Zunahme der finalen</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtgröße führen und somit möglicherweise zu einer Gesamtgröße oberhalb von 1,40 m (die deutsche Gesundheitsgesetzgebung besagt, dass Menschen unter einer Körpergröße von 1,40 m als behindert oder sogar schwerbehindert gelten [21-23]) führen kann.</p> <p>Es ist somit naheliegend, dass die Behandlung mit Vosoritid so früh wie möglich begonnen werden sollte, um ein maximales Behandlungsfenster und damit eine maximale Wirkung auf die finale Gesamtgröße zu erzielen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollte ein Zusatznutzen für Kinder im Alter 4 Monate bis 2 Jahre anerkannt werden. Ein Zusatznutzen ist allein dadurch gegeben, dass bei ihnen das maximale Therapiefenster möglich ist und somit größere finale Körpergrößen jenseits von 140 cm erreicht werden können.</p>	
Seite 1.35, Zeile 35	<p>Kommentare des IQWiG zur Relevanz der Endpunkte, hier Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten:</p> <p>Die Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>„Jedoch ist die vorgelegte Operationalisierung nicht aussagekräftig. Für eine sinnvolle Interpretierbarkeit des Behandlungseffekts auf die Disproportionalität der Patientinnen und Patienten bedarf es,</p>	<p>Die Achondroplasie ist durch disproportionierten Kleinwuchs gekennzeichnet. Die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ werden daher im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich jedoch darüber</p>

Stellungnehmer: BioMarin

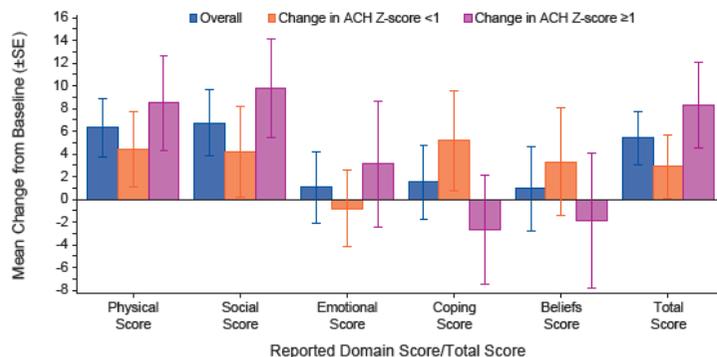
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ähnlich dem Endpunkt Körpergröße (z-Score), eines Vergleichs der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten werden deshalb nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“</p> <p>und weiter</p> <p>„Die Ergebnisse des pU werden allerdings in I Anhang E ergänzend dargestellt. Die Auswertungen des pU deuten nicht auf einen relevanten Effekt auf die Disproportionalität durch eine Vosoritid-Therapie hin.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>Disproportionalität ist ein charakteristisches Merkmal der Achondroplasie und tritt sowohl zwischen den oberen und unteren Körpersegmenten als auch zwischen den proximalen und distalen Knochen der Gliedmaßen auf. Disproportionalität hat Auswirkungen auf die Mobilität, auf funktionelle Fähigkeit sowie auf die Fähigkeit, unabhängig zu leben und Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. [16]</p> <p>So sind die Körperproportionen ein relevantes Ersatzmaß für das Erreichen von Dingen, wie zum Beispiel bei der Körperpflege und persönlichen Hygiene, die Hebel in den einzelnen Gelenken werden</p>	<p>hinaus auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie zum Beispiel Funktionseinschränkungen und Mobilität widerspiegeln.</p> <p>Die im Dossier vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse“ lässt allerdings keine Einschätzung zu einer patientenrelevanten Veränderung der Disproportionalität zu, da lediglich die Veränderung im Vergleich zu Baseline analysiert wurde. Ein Vergleich der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation wurde nicht vorgelegt. Die Endpunkte werden daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Für die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ liegen keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die Muskellänge im Vergleich zur Knochenlänge beeinflusst, die Proportionalität wirkt sich auf die körperliche Funktionalität aus, und die Proportionalität spielt eine Rolle für das individuelle Erscheinungsbild von Menschen.</p> <p>Die Behandlung mit Vosoritid wirkt sich auf das Knochenwachstum sowohl im Rumpf als auch in den Extremitäten aus. Daher bleibt die Proportionalität erhalten. Es ist wichtig, dass es unter der Behandlung keine Verschlechterung der Körperproportionen gab, was darauf hindeutet, dass bei einer Verbesserung des linearen Knochenwachstums eine gewisse Verbesserung der Proportionalität im Laufe der Zeit beobachtet werden kann.</p> <p>Die Proportionalität ist also patientenrelevant, allerdings gibt es in dieser Altersgruppe keine validierten Instrumente, um sie zu erfassen.</p> <p>In der Studie BMN 111-302 sieht man durch das anhaltende verbesserte Wachstum erste Anzeichen für Verbesserungen in der körperlichen Domäne von QoLISSY (Quality of Life in Short Stature Youth) (siehe folgende Abbildung) [24].</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

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



	Physical Score	Social Score	Emotional Score	Coping Score	Beliefs Score	Total Score
Overall	60	59	59	58	59	58
Change in ACH Z-score <1	32	32	31	31	32	31
Change in ACH Z-score ≥1	28	27	28	27	27	27

Data cut-off February 25, 2023. A positive change in QoLISY score is indicative of an improvement in QoL. Z-scores were derived using ACH age/sex-specific reference data (means and SDs) from CLARITY (Hoover-Fong J et al. *Orphanet J Rare Dis* 2021).

Abbildung: Mittlere Veränderung der selbst-berichteten QoLISY-Werte gegenüber dem Ausgangswert im Jahr 3 in der behandelten Population. [24]

Diese Daten zeigen, dass Vosoritid die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit Achondroplasie verbessert, insbesondere in der körperlichen Domäne. Die Effekte waren ausgeprägter bei Patienten, die eine signifikante Verbesserung im z-score ≥ 1 SD aufwiesen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie BMN 111-206, in Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate), zeigten die Magnetresonanztomographie (MRT)-Daten in Woche 52 positive numerische Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich deutlicher prozentualer Veränderungen bei den MRT-Parametern des Gesichtsvolumens, des Sinusvolumens und der Fläche des Foramen magnum, was auf einen potenziellen Nutzen von Vosoritid außerhalb des linearen Wachstums in dieser Altersgruppe hinweist [6]. Obwohl der Datensatz klein ist und die Daten variieren, könnten diese Veränderungen auf positive Veränderungen der gesamten Gesichts-/Schädelknochenstruktur hindeuten, die sich auf Aspekte der Achondroplasie wie Mittelgesichtshypoplasie, Schlafapnoe und Foramen Magnum-Stenose auswirken können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung dieser Auswertungen, die auf einen relevanten Effekt auf die Disproportionalität durch eine Vosoritid-Therapie hinweisen.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.36, Zeile 14	<p>Kommentar des IQWiG zu den vorgelegten Auswertungen des WeeFIM und ITQoL: „Bei den für das Dossier zusätzlich durchgeführten stetigen Analysen zu den Instrumenten WeeFIM, und ITQoL fehlen Angaben zum Modell bzw. p-Wert. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung eigene Berechnungen durchgeführt.“</p> <p>Anmerkung BioMarin: Wie in den Fußnoten der entsprechenden Tabellen zur Studie BMN 111-206 angemerkt, handelt es sich um zweiseitige p-Werte (Modul 4, Tabellen 4-77 und 4-81). Hedges' g ist eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. SMD basiert auf einem LS-Mittelwert aus einem allgemeinen linearen Modell (GLM). Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.</p>	<p><i>Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)</i></p> <p>Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern (6 Monate bis 7 Jahre) mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht. Das Instrument besteht aus 18 Items, welche den 3 Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Kognition zugeordnet werden. Zudem wird ein Gesamtscore gebildet. Das Instrument fragt den aktuellen Zeitpunkt ab. Der Endpunkt wurde in der Studie 206 jeweils zum Screening, zu Woche 26, zu Woche 52 und bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben.</p> <p>Der WeeFIM wurde in der Studie 206 erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Für die Kohorte 3 (Kinder 0 bis < 6 Monate) liegen somit keine geeigneten Daten zur Einschätzung der funktionellen Selbstständigkeit vor. Für die Kohorte 2 (Kinder ≥ 6 Monate bis < 2 Jahre) zeigt sich im Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit sowohl in dem Gesamtscore als auch in den Einzeldomänen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQoL)</i></p> <p>Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die insgesamt 97 Items sind zu 13 Subskalen</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zusammengefasst, von denen 10 Subskalen die allgemeine Gesundheit des Kindes erfassen. Der ITQoL erfasst mit den 3 weiteren Subskalen elterliche Auswirkung, welche nicht direkt patientenrelevant sind und somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen werden. Die Subskalen Verhalten, Gesamtverhalten, mit anderen zurechtkommen und Veränderung der Gesundheit werden erst ab einem Alter von ≥ 12 Monaten erhoben. Somit liegen für die Kohorte 3 (Kinder 0 bis < 6 Monate) der Studie 206 aufgrund fehlender Erhebung zu Baseline keine geeigneten Daten vor. Auch in Kohorte 2 liegen für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 6 bis ≤ 12 Monaten bei Studienbeginn keine Erhebungen zu Baseline vor. Da anhand der vorliegenden Informationen nicht hinreichend beurteilt werden kann, ob die Kriterien hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die insgesamt in die Auswertung eingegangen sind bzw. hinsichtlich des Unterschieds der Anteile der Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen, die in die Auswertung eingegangen sind, erfüllt sind, liegen für diese Subskalen keine geeigneten Daten für die Kohorte 2 der Studie 206 vor. Zusätzlich liegen für die Subskala allgemeine Gesundheit, die gemäß Instrument ab 2 Monaten erhoben werden kann, aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, keine geeigneten Daten vor. Dies führt in der Gesamtschau dazu, dass für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Literaturverzeichnis

1. Del Pino M, Fano V, Adamo P. Growth in achondroplasia, from birth to adulthood, analysed by the JPA-2 model. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Dec 16;33(12):1589-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33180038>. 10.1515/jpem-2020-0298
2. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30070757>. 10.1002/ajmg.a.38853
3. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jan 3;14(1):1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30606190>. 10.1186/s13023-018-0972-6
4. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Mar;79(3):395-404. 10.1111/bcp.12267
5. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, Hecht JT, Legare JM, Little ME, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med.* 2021 Aug;23(8):1498-505. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34006999>. 10.1038/s41436-021-01165-2
6. EMA. CHMP extension of indication variation assessment report Voxzogo Procedure No. EMEA/H/C/005475/II/0006. 2023.
7. BioMarin. Protokoll der Besprechung mit EMA (Rapporteur+CoRapporteur) / EMA Pre-Type II Variation Submission Meeting. 2022.
8. BioMarin. BMN 111-209. A Randomized, Controlled, Open-Label Clinical Trial With an Open-Label Extension to Investigate the Safety of Vosoritide in Infants and Young Children With Achondroplasia at Risk of Requiring Cervicomedullary Decompression Surgery. 2022.
9. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Ergebnisse für Endpunkt z-Score Körpergröße im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid, Studienarm vos/vos unter Ausschluss der Sentinel Patienten. Tabelle 6.1. Alle Alterskohorten (0 bis <6 Monate, 6 bis <24 Monate, 24 bis <60 Monate, >=60 Monate). 2024.
10. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Ergebnisse für Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid, Studienarm vos/vos unter Ausschluss der Sentinel Patienten. Tabelle 6.3. Alle Alterskohorten (0 bis <6 Monate, 6 bis <24 Monate, 24 bis <60 Monate, >=60 Monate). 2024.
11. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Ergebnisse für Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid, Studienarm vos/vos unter Ausschluss der Sentinel Patienten. Tabelle 6.4. Alle Alterskohorten (0 bis <6 Monate, 6 bis <24 Monate, 24 bis <60 Monate, >=60 Monate). 2024.
12. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Ergebnisse für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Tabelle 6.5. Verhältnis Armspannweite zu Stehhöhe) im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid, Studienarm vos/vos unter Ausschluss der Sentinel Patienten. Alle Alterskohorten (0 bis <6 Monate, 6 bis <24 Monate, 24 bis <60 Monate, >=60 Monate). 2024.
13. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Ergebnisse für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Tabelle 6.6. Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge) im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid, Studienarm vos/vos unter Ausschluss der Sentinel Patienten. Alle Alterskohorten (0 bis <6 Monate, 6 bis <24 Monate, 24 bis <60 Monate, >=60 Monate). 2024.

14. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Ergebnisse für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Tabelle 6.7. Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Knie- bis Fersenlänge) im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid, Studienarm vos/vos unter Ausschluss der Sentinel Patienten. Alle Alterskohorten (0 bis <6 Monate, 6 bis <24 Monate, 24 bis <60 Monate, >=60 Monate). 2024.
15. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Ergebnisse für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Tabelle 6.8. Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge) im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid, Studienarm vos/vos unter Ausschluss der Sentinel Patienten. Alle Alterskohorten (0 bis <6 Monate, 6 bis <24 Monate, 24 bis <60 Monate, >=60 Monate). 2024.
16. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689372>. 10.1093/ajcn/88.2.364
17. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Darstellung des Verlaufs des z-Scores Körpergröße gegenüber dem Alter (vos/vos Arm unter Ausschluss der Sentinels) für insgesamt alle drei Alterskohorten, für jede Alterskohorte separat sowie für die Achondroplasia Natural History Kohorte aus der CLARITY Studie. 2024.
18. BioMarin. Studie BMN 111-206/208, Darstellung des Verlaufs der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber dem Alter (vos/vos Arm unter Ausschluss der Sentinels) für insgesamt alle drei Alterskohorten, für jede Alterskohorte separat sowie für die Achondroplasia Natural History Kohorte aus der CLARITY Studie. 2024.
19. FDA. Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development - Draft Guidance for Industry. 2019 Dokumentennr.: FDA-2019-D-0481. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll mündliche Anhörung Vosoritid D-979. 2024.
21. AWMF online. S1-Leitlinie – Kleinwuchs, Version 3, Stand 06.03.2023. 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf.
22. Versorgungsmedizinische Grundsätze. Versorgungsmedizinische Grundsätze - Teil A Allgemeine Grundsätze. <https://versorgungsmedizinische-grundsaeetze.de/A%20Gemeinsame%20Grunds%C3%A4tze%20%20Versorgungsmedizinische%20Grunds%C3%A4tze.html>.
23. 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. <http://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/anlage.html>.
24. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong J, et al. P141: Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia is accompanied by improvement in physical aspects of quality of life (Poster presented at the 2024 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting: Mar 12–16, 2024, Toronto, ON, Canada). *Genetics in Medicine Open.* 2024 2024/01/01/;2:101038. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949774424001845>. <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.101038>

5.2 Stellungnahme: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Datum	15.03.2024
Stellungnahme zu	Vosoritid (VOXZOGO®)
Stellungnahme von	<i>Ascendis Pharma Endocrinology GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (nachfolgend Ascendis) nimmt hiermit zu der am 01.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vosoritid (VOXZOGO®) für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ≥ 4 Monate bis < 2 Jahren, Stellung.</p> <p>Vosoritid wurde durch die EMA am 25.10.2023 für die oben genannte Indikation zugelassen. Hierbei handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebiets (Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren). Da zuvor die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten wurde ist der Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer nachzuweisen [1, 2].</p> <p>Ascendis nimmt nachfolgend zu der Bedeutung patientenrelevanter Endpunkte (Komorbiditäten, gesundheitsbezogene Lebensqualität) in der Indikation Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.36 f., Z. 10 ff.	<p><i>stetige Auswertungen vor. [...] Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern (6 Monate bis 7 Jahre) mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht. Der WeeFIM besteht aus 18 Items, welche den 3 Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Kognition zugeordnet werden. Zudem wird ein Gesamtscore gebildet. Die Items bilden den Grad der Abhängigkeit des Kindes auf einer 7-stufigen Skala ab. [...] Da der WeeFIM erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben wird, liegen für Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate) aufgrund fehlender Erhebungen zu Baseline keine geeigneten Daten vor. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Kohorten 2 und 3 ist nicht möglich. Ein möglicher Zusatznutzen anhand des WeeFIM kann somit nur für die Altersgruppe ≥ 6 Monate bis < 2 Jahre (Kohorte 2) abgeleitet werden. [...] Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die Erhebung erfolgte in der Studie BMN 111-206 unter Verwendung der Vollversion mit 97 Items. Die Items sind zu insgesamt 13 Subskalen zusammengefasst, von denen 10 Subskalen die allgemeine Gesundheit des Kindes und 3 Subskalen die Auswirkung auf die Eltern und Familie der Kinder erfassen. [...] Der ITQoL erfasst mit den 3 Subskalen elterliche Auswirkung – Besorgnis, elterliche Auswirkung – Zeit und Familienzusammenhalt auch die Auswirkungen der Therapie mit</i></p>	<p>Die Achondroplasie ist durch disproportionierten Kleinwuchs gekennzeichnet. Die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ werden daher im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich jedoch darüber hinaus auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie zum Beispiel Funktionseinschränkungen und Mobilität widerspiegeln.</p> <p>Die im Dossier vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse“ lässt allerdings keine Einschätzung zu einer patientenrelevanten Veränderung der Disproportionalität zu, da lediglich die Veränderung im Vergleich zu Baseline analysiert wurde. Ein Vergleich der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation wurde nicht vorgelegt. Die Endpunkte werden daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Für die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ liegen keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Vosoritid auf die Eltern bzw. das familiäre Umfeld der Patientinnen und Patienten. Solche Auswirkungen sind nicht direkt patienten-relevant und werden somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Subskalen Verhalten, Gesamtverhalten, mit anderen zurechtkommen und Veränderung der Gesundheit werden wie zuvor beschrieben erst ab einem Alter von ≥ 12 Monaten erhoben. Somit liegen für die Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate) der Studie 206 aufgrund fehlender Erhebung zu Baseline keine geeigneten Daten vor.“</i></p> <p><u>Stellungnahme von Ascendis:</u></p> <p>Aus Sicht von Ascendis ist eine ganzheitliche Betrachtung der Erkrankung Achondroplasie für die Nutzenbewertung von besonderer Bedeutung. Neben der Verbesserung des Längenwachstums und der Körperproportionen schließt dies eine Verringerung von Komorbiditäten sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Familien ein.</p> <p>Die im Vergleich zu nicht betroffenen Kindern des gleichen Geschlechts und Alters verringerte Körpergröße, sowie eine disproportionale Körperstatur aufgrund eines dysplastischen Knochenwachstums, sind zentrale Symptome bei Kindern mit</p>	<p>Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)</i></p> <p>Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern (6 Monate bis 7 Jahre) mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht. Das Instrument besteht aus 18 Items, welche den 3 Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Kognition zugeordnet werden. Zudem wird ein Gesamtscore gebildet. Das Instrument fragt den aktuellen Zeitpunkt ab. Der Endpunkt wurde in der Studie 206 jeweils zum Screening, zu Woche 26, zu Woche 52 und bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben.</p> <p>Der WeeFIM wurde in der Studie 206 erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Für die Kohorte 3 (Kinder 0 bis < 6 Monate) liegen somit keine geeigneten Daten zur Einschätzung der funktionellen Selbstständigkeit vor. Für die Kohorte 2 (Kinder ≥ 6 Monate bis < 2 Jahre) zeigt sich im Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit sowohl in dem Gesamtscore als auch in den Einzeldomänen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Achondroplasie [3, 4]. Zusätzlich haben fast alle betroffenen Kinder einen verringerten Muskeltonus bei der Geburt der, in unterschiedlicher Ausprägung, auch im weiteren Verlauf des Lebens bestehen bleibt [4, 5].</p> <p>Durch das dysplastische Wachstum der Knochen und den geringen Muskeltonus kommt es bei den Betroffenen häufig zu einer abnormen Wirbelsäulenverkrümmung, einer Spinalkanalstenose, zu Gelenk- und Rückenschmerzen, sowie zur Arthralgie und eingeschränkter Beweglichkeit der Gelenke [4]. Aufgrund eines gestörten Knorpelwachstums des Schädels treten bei Säuglingen häufig ein Hydrozephalus oder eine Mittelgesichtshypoplasie auf [4]. Damit einhergehend kommt es zur Hypertrophie der Adenoide und Tonsillen, die häufig zu einer obstruktiven Schlafapnoe führt. So treten bei 10 - 87 % der Betroffenen schlafbezogene Atmungsstörungen und Schlafapnoen auf, welche vielfältige Auswirkungen auf die Betroffenen haben [4]. Bei Kindern kann dies z. B. zu Lern- und Verhaltensauffälligkeiten führen. Durch Tachypnoe, gastroösophagealen Reflux und/oder oromotorische Hypotonie kann es darüber hinaus in frühen Lebensjahren zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme kommen. Dies kann, zusammen mit Atembeschwerden, bei den Kindern zu Gedeihstörungen führen. Zusätzlich zu den Atembeschwerden besteht für Betroffene ein erhöhtes Risiko für eine chronische Otitis media mit einhergehenden Hörproblemen bis hin zum Hörverlust [4]. Hieraus</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>resultieren Verzögerungen in der Sprachentwicklung sowie Lernschwierigkeiten [4, 6]. Insbesondere innerhalb der ersten beiden Lebensjahre treten bei Kindern mit Achondroplasie zudem Verzögerungen bezüglich der Grobmotorik auf, die spätere Meilensteine im Verlauf des Heranwachsens beeinflussen können. So können die meisten typisch entwickelten Kinder im Alter von 15 Monaten selbständig laufen, während dies bei Kindern mit Achondroplasie erst mit etwa 26 Monaten der Fall ist [7, 8].</p> <p>Im späteren Alter entwickeln betroffene Kinder und Jugendliche neben der körperlichen Symptomatik meist auch soziale und emotionale Probleme. So leiden Kinder mit Achondroplasie häufiger unter Ausgrenzung bei alltäglichen Aktivitäten (Sport, Bewegungsspielen, soziale Aktivitäten), Hänseleien/Mobbing und ungewollter Aufmerksamkeit. Sie fühlen sich anders, schämen sich und sind wütend und frustriert [9, 10].</p> <p>Zudem leiden auch die Eltern häufig unter mentalen Auswirkungen, die durch eine Stigmatisierung ihrer Kinder, sowie einem Gefühl von Schuld und Zukunftsängste hervorgerufen werden [11, 12]. Insgesamt hat die Achondroplasie somit einen deutlichen negativen Effekt auf das seelische und soziale Wohlbefinden von Betroffenen und ihren Familien. Viele betroffene Eltern berichten davon, dass sich die Erkrankung des Kindes negativ auf ihre eigene Gesundheit und Wohlergehen sowie negativ auf das Familienleben und auf die</p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Geschwisterkinder auswirkt [7, 9, 13]. Aus diesem Grund sollte aus Sicht von Ascendis die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betreuenden Elternteile, insbesondere in Anbetracht des sehr jungen Alters der vorliegenden Zielpopulation und der damit verbundenen Abhängigkeit von der elterlichen Unterstützung, bei der Nutzenbewertung einer Therapie innerhalb der Indikation nicht unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Im Rahmen seines klinischen Studienprogramms entwickelt Ascendis derzeit ebenfalls eine medikamentöse Therapie (Navepegritid) zur Behandlung der Achondroplasie bei Kindern und Jugendlichen. Ascendis sieht neben der Verbesserung des Längenwachstums, die Verminderung von Komplikationen und Komorbiditäten sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen und deren Eltern als relevante Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet an.</p>	

Literaturverzeichnis

1. BioMarin International Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vosoritid (VOXZOGO®). Modul 2. 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vosoritid (Achondroplasie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1682. 2023.
3. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res.* 2021;57-58:101392.
4. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1.
5. Sims DT, Onambele-Pearson GL, Burden A, Payton C, Morse CI. Specific force of the vastus lateralis in adults with achondroplasia. *J Appl Physiol* (1985). 2018; 124(3):696-703.
6. Galasso C, Siracusano M, El Malhany N, Cerminara C, Pitzianti M, Terribili M. Cognitive phenotype and language skills in children with achondroplasia. *Minerva Pediatr.* 2019;71(4):343-8.
7. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Viuff D, Ota S, Charlton RW. A qualitative study of the impacts of having an infant or young child with achondroplasia on parent well-being. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):351.
8. 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;54(6):532-7.
9. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):33-45.
10. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Viuff D, Ota S, Charlton RW. Functioning and well-being in older children and adolescents with achondroplasia: A qualitative study. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):454-62.
11. 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;14(1):194.
12. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, de Sousa SB, Boero S, Fredwall SO, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):333.
13. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. *Qual Life Res.* 2021;30(1):203-15.

5.3 Stellungnahme: Universität des Saarlandes, Prof. Dr. med Tilman Rohrer

Datum	20.3.2024
Stellungnahme zu	Vosoritid - 2023-12-01-D-1008
Stellungnahme von	Universität des Saarlandes Prof. Dr. med Tilman Rohrer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

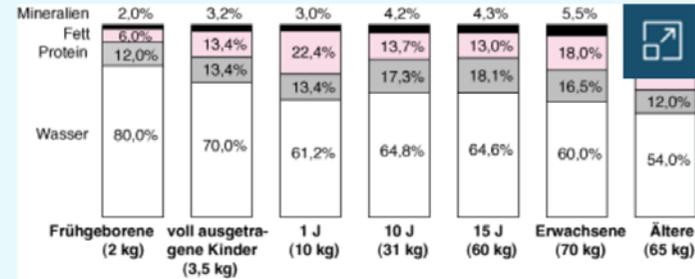
Stellungnehmer: Prof. Dr. med Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13 Zeile 6ff	<p>Anmerkung: <i>„Für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie ergibt sich auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. einen Zusatznutzen von Vosoritid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</i></p> <p><i>In der Nutzenbewertung A23-92 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Patientinnen und Patienten unterscheiden sich jedoch maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung. Während die Patientenpopulation der Nutzenbewertung A23-92 (≥ 2 Jahre) einen überwiegend konstanten Verlauf der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit aufweist, befinden sich die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung (≥ 4 Monate bis < 2 Jahre) in einer hochdynamischen Wachstumsphase mit einer kontinuierlichen Abnahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit. Somit ist eine ergänzende Berücksichtigung der Evidenz aus der Nutzenbewertung A23-92 im Sinne einer Übertragung auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung nicht sachgerecht.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Effekt von Vosoritid summiert sich über die Jahre auf und jedes Jahr trägt zum Erlangen einer höheren finalen Körpergröße bei. Deshalb ist ein Zusatznutzen besonders für die kleinsten Patientinnen und Patienten gegeben, da diese das größte Gesamtwachstum erfahren können.	
S. I.13 Zeile 28	<p>Anmerkung: <i>„Unabhängig davon liegen auch Unterschiede in der Pharmakokinetik vor, die zu einer höheren Dosis bei Kindern < 2 Jahren führen.“</i></p> <p>Kommentar: Bei jüngeren Kindern müssen für die wasserlöslichen Medikamente höhere Dosierungen (pro kg Körpergewicht) verabreicht werden, da ein großer Anteil ihres Körpers aus Wasser besteht (Referenz: Bridgette Jones. Pharmakokinetik bei Kindern. Dez 2022. MSD Manual für medizinische Fachkreise)</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p style="text-align: center;">Änderungen in der Körperzusammensetzung im Zusammenhang mit Wachstum und Reifung</p> <p>Adapted from Puig M: Body composition and growth. In <i>Nutrition in Pediatrics</i>, ed. 2, edited by WA Walker and JB Watkins. Hamilton, Ontario, BC Decker, 1996.</p>  <table border="1"><thead><tr><th>Alter / Gewicht</th><th>Wasser</th><th>Protein</th><th>Fett</th><th>Mineralien</th></tr></thead><tbody><tr><td>Frühgeborene (2 kg)</td><td>80,0%</td><td>12,0%</td><td>6,0%</td><td>2,0%</td></tr><tr><td>voll ausgetragene Kinder (3,5 kg)</td><td>70,0%</td><td>13,4%</td><td>13,4%</td><td>3,2%</td></tr><tr><td>1 J (10 kg)</td><td>61,2%</td><td>13,4%</td><td>22,4%</td><td>3,0%</td></tr><tr><td>10 J (31 kg)</td><td>64,8%</td><td>17,3%</td><td>13,7%</td><td>4,2%</td></tr><tr><td>15 J (60 kg)</td><td>64,6%</td><td>18,1%</td><td>13,0%</td><td>4,3%</td></tr><tr><td>Erwachsene (70 kg)</td><td>60,0%</td><td>16,5%</td><td>18,0%</td><td>5,5%</td></tr><tr><td>Ältere (65 kg)</td><td>54,0%</td><td>12,0%</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	Alter / Gewicht	Wasser	Protein	Fett	Mineralien	Frühgeborene (2 kg)	80,0%	12,0%	6,0%	2,0%	voll ausgetragene Kinder (3,5 kg)	70,0%	13,4%	13,4%	3,2%	1 J (10 kg)	61,2%	13,4%	22,4%	3,0%	10 J (31 kg)	64,8%	17,3%	13,7%	4,2%	15 J (60 kg)	64,6%	18,1%	13,0%	4,3%	Erwachsene (70 kg)	60,0%	16,5%	18,0%	5,5%	Ältere (65 kg)	54,0%	12,0%			
Alter / Gewicht	Wasser	Protein	Fett	Mineralien																																						
Frühgeborene (2 kg)	80,0%	12,0%	6,0%	2,0%																																						
voll ausgetragene Kinder (3,5 kg)	70,0%	13,4%	13,4%	3,2%																																						
1 J (10 kg)	61,2%	13,4%	22,4%	3,0%																																						
10 J (31 kg)	64,8%	17,3%	13,7%	4,2%																																						
15 J (60 kg)	64,6%	18,1%	13,0%	4,3%																																						
Erwachsene (70 kg)	60,0%	16,5%	18,0%	5,5%																																						
Ältere (65 kg)	54,0%	12,0%																																								

Literaturverzeichnis

Bridgette Jones. Pharmakokinetik bei Kindern. Dez 2022. MSD Manual für medizinische Fachkreise. Link abgerufen 15.3.2024

<https://www.msmanuals.com/de/profi/p%C3%A4diatrie/prinzipien-der-medikament%C3%B6sen-therapie-bei-kindern/pharmakokinetik-bei-kindern>

5.4 Stellungnahme: Prof. Dr. Oliver Semler, Uni-Kinderklinik Köln

Datum	20.3.2024
Stellungnahme zu	Vosoritid - 2023-12-01-D-1008
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Oliver Semler, Uni-Kinderklinik Köln</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt ist bezüglich des Sicherheitsprofils aus medizinischer Sicht kein Grund erkennbar, warum das gute Sicherheitsprofil bei Kindern > 2 Jahren nicht auch bei Kindern im Alter 4-24 Monate vorliegen sollte. Die vorliegenden Daten liefern keinen Hinweis für ein schlechteres Sicherheitsprofil bei kleinen Kindern.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Die bisherigen Daten lassen darauf schließen, dass es keinen Wirkverlust im Verlauf des Behandlungszeitraums gibt. Da ein zusätzliches Wachstum durch das Medikament nur bis zum Verschluss der Wachstumsfugen möglich ist, ist ein frühzeitiger Beginn erstrebenswert. Durch einen früheren Beginn der medikamentösen Behandlung im Alter von 4 Monaten wäre eine Steigerung der Endlänge von ca. 2,8 cm zusätzlich zu den bereits beschriebenen Veränderungen möglich.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 Zeile 6ff	<ul style="list-style-type: none"> • Anmerkung: • Vosoritid wirkt, wie CNP und führt zur einer positiven Beeinflussung des endochondralen Knochenwachstums, da es die Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten fördert (BioMarin, 2023). • Die Entwicklung des Skeletts ist ein komplexer und multifaktorieller Prozess, der durch zahlreiche Signalwege gesteuert wird (J., 1989) (F & JM, 1986) (del Pino, 2020) • Die Wachstumsgeschwindigkeit variiert während der Kindheit und Jugend. In den ersten Lebensjahren ist die Wachstumsgeschwindigkeit im Verhältnis recht hoch, nimmt dann im Grundschulalter ab, um nochmals während der Phase der Pubertät zuzunehmen. Die Auswirkungen der Mutation bei Achondroplasie sind in allen diesen Phasen vorhanden und identisch. Somit ist es wahrscheinlich, dass auch eine Behandlung der Auswirkungen der Mutation in allen Wachstumsphasen gleichermaßen wirksam ist. 	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Schon intrauterin zeigen Kinder mit einer Achondroplasie ein verzögertes Wachstum und wachsen auch in den ersten Lebensjahren deutlich weniger als nicht betroffene Kinder. Hier scheint also der Effekt der Mutation bereits deutliche Auswirkungen zu haben. Deshalb ist es medizinisch höchstwahrscheinlich, dass auch eine Beeinflussung des Wachstums über den CNP-Signalweg auch in diesem Alter möglich ist. • Das Wachstum hängt in verschiedenen Phasen der Entwicklung von verschiedenen Einflussfaktoren ab. Insbesondere in den ersten 2 Lebensjahren spielt die Ernährung eine wesentliche Rolle auch für die Körperlängenentwicklung. Dies ist in den ersten Lebensjahren deutlich ausgeprägter als bei Jugendlichen. • Die Wachstumsgeschwindigkeit bei Neugeborenen und Kleinkindern wird insbesondere durch Hormone und die Ernährung beeinflusst, so dass das CNP gesteuertes Wachstum nur ein Baustein bei der Längenentwicklung ist. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Unterschied zwischen der Vosoritid-Gruppe und der Placebogruppe in 	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Kohorten 2 und 3 bei der kleinen Fallzahl nicht signifikant unterschiedlich war. Die Ergebnisse der Studie BMN 111-206 zeigen einen numerischen Vorteil von Vosoritid auf das Wachstum (z-score) der 4 Monate – 2 Jährigen Patientinnen und Patienten. Um einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen herauszuarbeiten, wäre vermutlich eine größere Fallzahl in dieser Subgruppe nötig gewesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Effekt auf das endochondrale Wachstum von Vosoritid ist über die Jahre kumulativ und spiegelt sich insbesondere in dem Erreichen einer höheren finalen Körpergröße wider. Daher ist ein Zusatznutzen insbesondere für die kleinsten Patientinnen und Patienten gegeben, da diese das größte kumulative Wachstum erfahren können • Auch bei anderen Erkrankungen, welche die Körperlängenentwicklung beeinflussen und die z. B. mit Wachstumshormon oder Burosumab behandelt werden, gibt es keine altersabhängigen Unterschiede in der Behandlung während der Wachstumsphase • Vorgeschlagene Änderung: 	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 Zeile 4	<ul style="list-style-type: none"> • Anmerkung: • Durch eine Behandlung mit Vosoritid kann während der Wachstumsphase ein kumulativer Effekt auf die finale Größe der Betroffenen erreicht werden. • In Deutschland gilt ein finale Körperlänge von < 140 cm für Männer und < 130 cm für Frauen als Körperbehinderung und wird auch entsprechend bei der Feststellung einer Schwerbehinderung als eigener Fraktur bewertet. Eine Zunahme der Körpergröße im Rahmen eines kumulativen Effektes einer Behandlung, der dazu hilft diese Schwellenwerte zu überschreiten, hat für die Betroffenen somit einen erheblichen Zusatznutzen, da sie dann nicht mehr als schwerbehindert gelten. • Je früher eine Behandlung begonnen wird, um so größer wird nach bisheriger Datenlage die Zunahme der Körperlänge sein und somit nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, die kritische Körperlänge zu überschreiten und somit eine Schwerbehinderung zu verhindern. • Vorgeschlagene Änderung: 	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 45 Zeile 3	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie erreichen im Schnitt eine Körpergröße von 124 (\pm 5,9) cm bzw. 131 (\pm 5,6) cm. (Orphanet, 2019). Nach dem Schwerbehindertenrecht werden in Deutschland Menschen mit einer Körperlänge unter 140 cm als kleinwüchsig eingeordnet. [Grad der Behinderung vs. verschiedene Körpergrößen (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)]. • Die klinischen Phase 3 Daten haben gezeigt, dass Vosoritid zu einem zusätzlichen Wachstum von 1,57 cm / Jahr geführt hat und dieser Effekt über viele Jahre anhält (BioMarin, 2023). Für Patienten, die ab Geburt behandelt werden, steht ein Therapiefenster von ca. 16 Jahren bei Mädchen bzw. 18 Jahren bei Jungen offen (del Pino, 2020). Daraus ergibt sich eine zusätzliche Länge von 25 bzw. 28 cm. Addiert man das zur durchschnittlichen Körpergröße von 	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>124 bzw. 131 cm, so erhält man Körpergrößen von 149 cm bzw. 159 cm. Das bedeutet, dass diese Patientinnen und Patienten eine Körpergröße erreichen, die jenseits der Schwelle einer Schwerbehinderung liegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

BioMarin. (Oktober 2023). Fachinformation VOXZOGO(r) 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

del Pino, M. F. (2020). Growth in achondroplasia, from birth to adulthood, analysed by the JPA-2 model. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(no. 12), 1589-1595.

F, F., & JM, T. (1986). *Human Growth*. New York: Plenum Press.

J., K. (1989). A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 350, 70-94.

Orphanet. (September 2019). Achondroplasie. Abgerufen am 05. März 2024 von <https://www.orpha.net/de/disease/detail/15#:~:text=Erwachsene%20erreichen%20eine%20K%C3%B6rpergr%C3%B6%C3%9Fe%20von,geringen%20Beckengr%C3%B6%C3%9Fe%20per%20Kaiserschnitt%20entbinden.&text=Ursache%20der%20Achondroplasie%20sind%20Mutationen,Rezeptor%20%20>

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. Abgerufen am 12.3.2024: <https://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/anlage.html>

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Vosoritid (Voxzogo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Vosoritid (Voxzogo) von BioMarin International Limited veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Vosoritid ist zugelassen zur Behandlung von Achondroplasie bei Patient:innen ab 4 Monaten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Altersgruppe zwischen ≥ 4 Monaten bis < 2 Jahren. Nach Überschreitung der Umsatzschwelle für Orphan Drugs legte der G-BA Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da weder Vor- noch Nachteile attestiert werden. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.6 Stellungnahme: Prof. Klaus Mohnike

Datum	22.03.2024
Stellungnahme zu	Vosoritid <u>2023-09-01-D-979</u>
Stellungnahme von	<i>Prof. Klaus Mohnike</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Text, I-12, Morbidität Körpergröße (z-Score) S. 23 Zeile 6ff <i>„Für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie ergibt sich auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. einen Zusatznutzen von Vosoritid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.“</i></p> <p>Im Schwerbehindertenrecht ist festgelegt, dass Menschen mit einer Körpergröße unter 140 cm als kleinwüchsig gelten.</p> <p>Am Uni-klinikum Magdeburg haben erste Vosoritide-Behandelte Achondroplasie-Patienten bereits Körpergrößen über 140 cm erreicht, Beispiel:</p> <p>Therapiebeginn mit 13,4 Jahren 123,5 cm (1,1 H-SDS für Achondroplasie), mit 15,4 Jahren 132,7 cm (1,5 H-SDS für Achondroplasie) und mit 18,4 Jahren 145,2 cm (2,6 H-SDS für Achondroplasie).</p> <p>Durch den kumulativen Effekt auf das Wachstum zeigt Vosoritid den größten Zusatznutzen bei früher Behandlung. Dieser Effekt ist klinisch relevant und quantifizierbar.</p> <p>Die Wirkung von Vosoritide (Voxzogo) auf die Körperhöhe der Altersgruppe 2-5 Jahre konnte bei uns seit September 2021 untersucht</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Der Effekt von 15ug/kg entspricht den Ergebnissen der Zulassungsstudie. 10 Kinder waren bei Therapiebeginn im Medianalter 2,5 Jahre 74,3cm (= - 0,23 H-SDS), nach 1 Jahr Medianalter 3,3 Jahre 79,9cm (= + 0,31 H-SDS). Aus dieser Gruppe wurden 6 Kindern bereits 2 Jahre behandelt:</p> <p>bei Therapiebeginn im Medianalter 2,84 Jahre 75,0cm (= - 0,53 H-SDS), nach 1 Jahr Medianalter 4,0 Jahre 82,2 cm (= + 0,31 H-SDS), nach 2 Jahren Medianalter 4,8 Jahre 86,7 cm (= + 0,93 H-SDS). Daher ist ein Zusatznutzen aus dieser kumulativ über 2 Jahre behandelten Kohorte von 1,4 H-SDS (Referenz Achondroplasie) nachzuweisen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Text, I-12, Morbidität Körpergröße (z-Score)</p> <p>Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC ... für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>In einer aktuellen Publikation¹ der hier zur Prüfung vorgelegten plazebokontrollierten Studie 206 werden auch die Altersgruppen der Kohorten 2 (Lebensalter: 6-23 Monate) und Kohorte 3 (0-5 Monate) ausgewertet.</i></p> <p><i>Die Auswertungen der Studien 206 zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigen, dass bereits in der Säuglingsgruppe ein Zusatznutzen gegenüber BSC nachweisbar ist¹. Diese Altersgruppe ist wichtig, da schwerwiegende Beeinträchtigungen im Bereich der kraniospinalen Wachstumszonen bei Säuglingen mit Achondroplasie zu beachten sind. Kinder und Jugendliche mit</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Körpergröße (z-Score)</i></p> <p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Z-Scores für die Körpergröße werden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur abgeleitet. Die Daten wurden als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt. Die Referenz entspricht einem z-Score von 0. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von mindestens 2,0 Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht, dies entspricht einem z-Score von -2. In der Studie 206 wurde eine US-amerikanische-Referenzpopulation (CDC) zur Berechnung der Körpergrößen z-Scores verwendet.</p> <p>Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Achondroplasie sind von einer lebensbedrohlichen Kompression am Foramen magnum betroffen, die als BSC eine frühzeitige umfangreiche Diagnostik, sowie bei den Risikogruppen 3 und 4² eine neurochirurgische Operation²⁻⁴ erfordert. Positive Therapieeffekte auf die Schädelbasisknochen konnten in 206 nachgewiesen werden¹.</i></p>	
	<p>Anmerkung: Text, I-14, Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) ist schwer abschätzbar, was eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bedeutet. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht quantifizieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Die Wirbelkanalenge stellt bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie eine besondere Organkomplikation dar⁵, die zu chronischen Schmerzen, Mobilitätseinschränkung führt und häufige chirurgische Eingriffe erfordert. Mit dem Nachweis des Wachstums der Wirbelkörper an Hand der Sitzhöhe ist auch</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>der Wirbelkanal betroffen. Ein langfristige Voxzogowirkung würde eine Zusatznutzen hinsichtlich Schmerzvermeidung und Mobilitätsgewinn darstellen.</i></p> <p>In einer aktuellen Publikation¹ der hier zur Prüfung vorgelegten plazebokontrollierten Studie 206 werden auch die Altersgruppen der Kohorten 2 (Lebensalter: 6-23 Monate) und Kohorte 3 (0-5 Monate) ausgewertet.</p> <p>Die Auswertungen der Studien 206 zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigen, dass bereits in der Säuglingsgruppe ein Zusatznutzen gegenüber BSC nachweisbar ist¹. Diese Altersgruppe ist wichtig, da schwerwiegende Beeinträchtigungen im Bereich der kraniospinalen Wachstumszonen bei Säuglingen mit Achondroplasie zu beachten sind. Kinder und Jugendliche mit Achondroplasie sind von einer lebensbedrohlichen Kompression am Foramen magnum betroffen, die als BSC eine frühzeitige umfangreiche Diagnostik, sowie bei den Risikogruppen 3 und 4² eine neurochirurgische Operation²⁻⁴ erfordert. Positive Therapieeffekte auf die Schädelbasisknochen konnten in 206 nachgewiesen werden¹.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2023. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00265-1.
2. Cheung MS, Irving M, Cocca A, et al. Achondroplasia Foramen Magnum Score: screening infants for stenosis. *Arch Dis Child* 2021;106(2):180-184. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319625.
3. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(3):173-189. DOI: 10.1038/s41574-021-00595-x.
4. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):333. DOI: 10.1186/s13023-021-01971-6.
5. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, et al. Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):56. DOI: 10.1186/s13023-023-02652-2.

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Vosoritid

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2024

von 14.15 Uhr bis 14.51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BioMarin International Limited:**

Frau Dr. Reichert

Frau Zeiß

Frau Schmidt

Herr Heep

Angemeldeter Teilnehmender für die **Uni-Kinderklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Semler

Angemeldeter Teilnehmender für die **Universität des Saarlandes:**

Herr Prof. Dr. Rohrer

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Ascendis Pharma Endocrinology GmbH:**

Frau Dr. Abel

Herr Hagenlocher

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben heute wieder unseren Anhörungsmontag und beginnen jetzt mit unserer sechsten Anhörung. Für einige von Ihnen ist es heute die erste Anhörung.

Wir beschäftigen uns mit dem Wirkstoff Vosoritid zur Behandlung der Achondroplasie bei Kindern ab vier Monaten bis zwei Jahren, neues Anwendungsgebiet eines Orphan Drug bei Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2024. Wir haben hierzu Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer; das ist BioMarin International. Von den Klinikern liegen uns ebenfalls Stellungnahmen vor, und zwar von Professor Dr. Klaus Mohnike, von Professor Dr. Rohrer von der Uniklinik des Saarlandes und von Professor Dr. Semler von der Uni-Kinderklinik Köln. Außerdem liegen uns Stellungnahmen von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, nämlich von Ascendis Pharma, und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller vor.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für BioMarin sind Frau Dr. Reichert, Frau Zeiß und Herr Heep anwesend. Frau Schmidt ist nicht anwesend, oder? – Sie ist nicht dabei; ich setze mal ein Fragezeichen.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Kurzer Kommentar: Sie möchte sich noch einwählen. Es funktioniert wahrscheinlich gerade technisch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Herr Professor Dr. Semler ist anwesend. Herr Professor Dr. Rohrer ist zugeschaltet. Frau Dr. Abel und Herr Hagenlocher von Ascendis sind anwesend. Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch wieder dabei. Wunderbar! – Ich begrüße Sie alle.

Zunächst gebe ich nun dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG, aber auch zu seinem Dossier Stellung zu nehmen. Danach steigen wir in die Frage- und Antwortrunde ein. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte anwesende Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchten wir uns für die Einladung zur heutigen Anhörung herzlich bedanken. Zunächst möchte ich Ihnen gerne wie üblich die anwesenden Vertreter von BioMarin vorstellen. Da haben wir zum einen Frau Dr. Anja Reichert; sie leitet die Medizinabteilung. Herr Alexander Heep aus der Abteilung Market Access ist dabei. Frau Elvira Schmidt – sollte sie die technischen Hürden überwinden, ist sie auch gleich zugeschaltet – hat uns als externe Beraterin im Prozess der Dossiererstellung begleitet. Ich bin Claudia Zeiß; ich bin Director aus der Abteilung Market Access.

Die Anhörung heute dreht sich um den Wirkstoff Vosoritid mit Handelsnamen Voxzogo für die Behandlung der Achondroplasie. Die Zulassung umfasst Patienten ab vier Monaten bis zum Schluss der Epiphysenfugen, also bis circa 16 Jahre bei Mädchen und bis circa 18 Jahre bei Jungen. Anfang März wurde bereits ein AMNOG-Verfahren für das Produkt abgeschlossen, weil der Umsatz 30 Millionen Euro überschritten hatte. In dieser Bewertung ging es um die Altersspanne ab zwei Jahren bis zum Schluss der Epiphysenfugen. Für diese Population liegt ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Heute geht es daher nur um die Altersspanne zwischen vier Monaten und zwei Jahren. Der Einfachheit halber bezeichne ich die Altersgruppe im Folgenden als Kleinkinder. Zentrale

Fragestellung dieser Anhörung wird sein, ob der Zusatznutzen für über Zweijährige auch für Kleinkinder gegeben ist.

Die Achondroplasie ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der es zu einer Hemmung des endochondralen, das heißt knorpelbedingten Knochenwachstums kommt. Dies führt über die Jahre hinweg zu disproportioniertem Kleinwuchs und schwerwiegenden Komplikationen, die die Lebensqualität und den Alltag ein Leben lang beeinträchtigen.

Komplikationen, die bereits bei Kleinkindern auftreten, sind die Foramen magnum-Stenose, Probleme der Wirbelsäule und Mittelgesichtshypoplasie mit einer Verkleinerung der Nebenhöhlen und der Eustachischen Röhren. Dadurch kommt es häufig zu Ohrinfektionen, Schlafapnoe und zu einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Kindstod.

Neugeborene mit Achondroplasie sind etwa gleich groß wie andere Neugeborene, fallen dann aber jedes Jahr weiter hinter ihre Altersgenossen zurück. Nach zwei Jahren sind sie bereits etwa 15 Zentimeter kleiner. Im Erwachsenenalter liegt der Größenunterschied im Schnitt bei Jungen bei 44 Zentimetern und bei Mädchen bei 39 Zentimetern, verbunden mit durchschnittlichen Körpergrößen von 1,34 Meter bzw. 1,23 Meter. Je ausgeprägter dieser Größenunterschied im Erwachsenenalter ausfällt, desto stärker sind Lebensqualität und funktionale Unabhängigkeit beeinträchtigt. In Deutschland gelten Personen unter 1,40 Meter als schwerbehindert.

Vosoritid ist die erste und einzige Therapieoption, die der zugrunde liegenden Hemmung des endochondralen Wachstums entgegenwirkt und so das verlangsamte Wachstum beschleunigt. Pro Jahr wurde in den Phase-III-Studien ein zusätzliches Wachstum von durchschnittlich 1,57 Zentimetern erreicht. Dieser Effekt blieb unabhängig vom Alter und der Therapiedauer erhalten, bis sich die Epiphysenfugen schlossen. Je früher also mit der Therapie begonnen wird, desto mehr Zentimeter an Körpergröße können gewonnen werden und desto weniger sind die Lebensqualität und die funktionale Unabhängigkeit im Erwachsenenalter beeinträchtigt.

Geht man davon aus, dass Patienten im Idealfall ab vier Monaten bis zum Schluss der Epiphysenfugen behandelt werden, ergibt sich rein rechnerisch für Mädchen ein zusätzliches Wachstum von 25 Zentimetern und für Jungen von 28 Zentimetern. Das resultiert in finalen Körpergrößen von durchschnittlich 1,50 Meter für Frauen und 1,60 Meter für Männer. Diese Körpergrößen liegen jenseits der Grenze von 1,40 Meter, und das bedeutet, dass die Patienten nicht mehr als schwerbehindert gelten.

Als Datengrundlage für die Kleinkinder gilt die randomisierte Phase-II-Studie 206, bei der die Kinder über ein Jahr hinweg mit Vosoritid oder Placebo behandelt wurden. In der folgenden Langzeitstudie 208 erhielten dann auch die Placebo-Patienten Vosoritid; alle Patienten werden noch bis zum Erreichen der finalen Körpergröße nachbeobachtet.

Die zum Datenschnitt verfügbaren Langzeitdaten wurden wiederum mit externen Daten zum natürlichen Verlauf verglichen. In der Studie 206 zeigten sich nach einem Jahr Behandlung numerische Vorteile im Wachstum für Vosoritid gegenüber Placebo. Im Vergleich zum natürlichen Verlauf nach drei Jahren Behandlung war der Effekt auf das Wachstum signifikant besser.

Der lange Zeitraum zeigt, dass nach zwei Jahren Behandlung die jüngsten Patienten einen ähnlichen Effekt haben wie ältere Kinder, die zwei Jahre behandelt wurden. Kleinkinder profitieren also beim Wachstum in gleichem Maße durch Vosoritid wie ältere Kinder. Zudem zeigten sich bei den jüngsten Patienten im Alter von vier bis sechs Monaten Verbesserungen im Gesichtsvolumen, Sinusvolumen und beim Foramen-magnum-Volumen im Vergleich zu den Placebo-Patienten. Daraus lässt sich schließen, dass die kleinsten Patienten auch im Hinblick auf die eingangs erwähnten Komplikationen von der Behandlung mit Vosoritid profitieren können.

Dabei war Vosoritid in dieser Altersgruppe gut verträglich, und es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, die mit der Behandlung in Verbindung standen. Es werden zudem bei älteren Kindern erste spürbare Verbesserungen bei funktionalen Störungen sichtbar, insbesondere bei Patienten mit einer Verbesserung der Körpergröße über einer Standardabweichung vom z-Score.

Aus Sicht von klinischen Experten haben Kleinkinder den größten Zusatznutzen von einer Behandlung mit Vosoritid, da sie das größte Therapiefenster haben und somit über die Jahre kumulativ mehr wachsen können, da lebenslange Komplikationen reduziert werden und die Lebensqualität verbessert werden kann. Daher sehen wir den Zusatznutzen für Kleinkinder als gegeben an und freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Zeiß. – Sie haben den wesentlichen Punkt angesprochen. Wir haben uns am 15. Februar zu der Gruppe von Patienten über zwei Jahre geäußert. Wir haben die Studie BMN 111-206 vorliegen, die die Population null bis unter fünf Jahre umfasst und die nur in Teilen für unsere heutige Bewertung relevant ist. Wir haben nur relativ geringe Zahlen von Kindern, die jetzt in dem Alter bis zwei Jahre sind.

In der offenen Verlängerungsstudie sehen wir eben das jetzt hier ganz konkret adressierte Patientenkollektiv nicht abgebildet, und die EMA hat sich blöderweise bei der Zulassungserweiterung nicht zum Evidenztransfer geäußert, sodass wir uns heute hier ein Bild machen müssen.

Deshalb meine Frage an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor Dr. Semler und an Herrn Professor Dr. Rohrer: Wie sehen Sie das? Erachten Sie die beiden Patientenkollektive der Kinder unter zwei Jahre, also der Kleinkinder bis zwei Jahre, wie es Frau Zeiß gesagt hat, und der Kinder über zwei Jahre als hinreichend vergleichbar, sodass man hier möglicherweise über einen Evidenztransfer nachdenken könnte? Oder weisen die Kinder in Abhängigkeit des Alters unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten auf, und gibt es damit hier möglicherweise eben auch unterschiedliche Ansatzpunkte für die Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens? Das ist die entscheidende Frage, über die wir uns heute Klarheit verschaffen müssen.

Ich sehe jetzt gerade durch Zufall Herrn Professor Dr. Rohrer vor mir im Bild. Er hat sich zwar nicht gemeldet, aber genickt. Ich würde ihm das Wort geben; danach ist Professor Dr. Semler dran. – Bitte schön, Herr Rohrer.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Vielen lieben Dank, Herr Professor Hecken. – Ich denke, die Daten sind zum Teil auch deswegen schwierig zu interpretieren gewesen, weil wir gerade in diesen ersten zwei Lebensjahren per se die höchste Wachstumsgeschwindigkeit bei allen Kindern haben und, wie das ja eben schon von Frau Zeiß ausgeführt wurde, gerade in dieser Zeit der größte Abfall an Körperhöhe zu den gleichaltrigen Kindern zu verzeichnen ist. Das aufgrund dieser per se höheren Wachstumsgeschwindigkeit statistisch zu fassen, ist herausfordernd, zumal wir auch alle wissen, wie schwierig es ist, diese Kinder exakt zu messen.

Aber wir sehen, dass diese Kinder, gerade die Kleinen, mit weiteren Komorbiditäten wie einer Mittelgesichtshypoplasie mit dieser tiefen Nase – das haben wir eben auch gehört, Stichwort „Bildgebung“ –, hinsichtlich der belüfteten Sinus, also der Nasennebenhöhlen, auch zentral, deutlich unter der Therapie profitieren. Wir sehen – und das halte ich für extrem relevant – diese Veränderung der Foramen magnum-Stenose, also der Einengung vom Übergang des Schädelknochens in das Rückenmark, von der wir wissen, dass sie eben eine deutlich höhere Rate des plötzlichen Kindstods von bis zu 5 Prozent – je nach Daten sind es 2 bis 5 Prozent – mit sich bringen kann. Wir sehen hier in den Studien bereits, dass uns die Zunahme des Volumens sowohl dieser Öffnung des Foramen magnum als auch der belüfteten Anteile Hinweise geben, die uns sagenhaft optimistisch stimmen, dass hier vor diesen Komorbiditäten, erstens, positiv Einfluss zu nehmen ist.

Zweitens – das ist ja in dem Dossier mit dieser Bandbreite der Streuung des Wachstums in diesen ersten Lebensmonaten auch sehr schön dargestellt worden – ist es so schwer, hier einen positiven Einfluss auf das Wachstum darzustellen. Das liegt in der Natur der Sache, dass die Kinder eben hier diese große Variabilität haben. Deswegen: Wir sehen klinisch diesen Vorteil an dem einzelnen Kind, was das Wachstum und auch die Schädelkonfiguration angeht, und das ist natürlich für diese Familien von größter Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dr. Rohrer. – Herr Professor Dr. Semler, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Semler (Uni-Kinderklinik Köln): Ich denke, wenn man sich das Wachstum der Kinder anguckt, dann fällt die normale Geburtsgröße und dann der relativ schnelle Abfall im Vergleich zu normwüchsigen Kindern auf. Das heißt, dass gerade in dieser Lebensphase der ersten zwei Jahre offensichtlich das Wachstum der Kinder durch die Erkrankung stark eingeschränkt ist. Ich kann nicht genau verstehen, warum ein genetischer Defekt erst mit dem zweiten Geburtstag seine Wirkung beginnen bzw. das Einwirken in die Signalkaskade mit einem Medikament erst dann möglich sein sollte.

Der Verlust an Größe im Vergleich zu Normwüchsigen ist sicherlich in den ersten zwei Lebensjahren sehr erheblich, und, wie Professor Rohrer auch schon sagte, das Risiko der Komplikation der Foramen magnum-Stenose ist gegeben. Es ist wirklich eine extremst belastende Komplikation mit einer hohen Rate an Bedarf an neurochirurgischen Interventionen; sprich: wenn dort eine Verbesserung des Wachstums zu erzielen ist, wäre das ein großer Gewinn für die Familien.

Von der Pathophysiologie her kann ich nicht sehen, warum die Wirkung von Vosoritid erst in einem späteren Lebensalter gegeben sein sollte. Das, was wir an Daten haben, belegt auch nicht, dass sich da irgendwie Probleme abzeichnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Semler. – Jetzt stellt Frau Keuntje von der KBV die erste Frage. Außerdem hat sich Frau Junge vom IQWiG gemeldet. Frau Keuntje, bitte.

Frau Keuntje (KBV): Vielen Dank. – Schönen guten Tag! Meine Frage sehe ich, glaube ich, schon ein Stück weit von Ihnen, Herr Semler und Herr Rohrer, beantwortet. Ich stelle sie trotzdem: Wie wichtig ist es denn, möglichst früh mit der Therapie zu beginnen? Ich habe es jetzt so verstanden, dass es wichtig ist, hinsichtlich der Foramen magnum-Stenose möglichst frühzeitig mit der Therapie anzufangen. Gibt es da noch weitere Punkte, die entscheidend sind, was diesen frühzeitigen Therapiebeginn vor dem zweiten Lebensjahr betrifft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von Ihnen beiden möchte antworten, oder in welcher Reihenfolge möchten Sie antworten? – Herr Semler, bitte.

Herr Prof. Dr. Semler (Uni-Kinderklinik Köln): Ich kann dazu gerne antworten. – Ich denke, so ist in Bezug auf die Endlänge der Patienten nach dem, was wir an den Daten bisher gesehen haben, eben ein Zugewinn während jeden Jahres der Therapie zu erreichen. Natürlich ergibt ein früherer Behandlungsbeginn gerade in dieser frühen Phase in Bezug auf die Endlänge ein Mehr an Zentimetern.

Zusätzlich halte ich es aber auch für entscheidend, dass der Unterschied zwischen den betroffenen Kindern und normwüchsigen Kindern nicht so groß wird, was dann letztlich im Kindergartenalter auch den Unterschied zwischen diesen Kindern bzw. das Besonderssein dieser Kinder hoffentlich etwas reduzieren und eine bessere Teilhabe ermöglichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rohrer, fällt Ihnen noch etwas ein? Das ist, glaube ich, umfassend, oder?

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Ich möchte sagen: Dieser Abfall in der Körperhöhe zu den Gleichaltrigen ist ja insbesondere in den ersten zwei Lebensjahren am größten. Wenn wir diese Entwicklung in die Pathologie bereits frühzeitig stoppen können und

nicht später erst wieder aufholen müssen, haben wir präventive Medizin gemacht und können vorbeugend verhindern, dass diese Diskrepanz größer wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich stoße mich so ein bisschen an dem Begriff „aufholen“. Ich hatte das so verstanden: Was wir in den ersten beiden Lebensjahren verloren haben, haben wir verloren. Danach können wir den Abfall eben nur ein Stück weit abmildern. So hatte ich es verstanden. Das ist für mich jenseits der Spezialitäten, die Sie erwähnt haben, ein entscheidender Grund, zu sagen: Wenn ich in den ersten beiden Lebensjahren 10, 12, 15 Zentimeter verliere, die ich nie mehr wiederkrriege, sind die schon mal weg. – Das war jetzt laienhaft formuliert; ich habe nur Jura studiert – das wissen Sie –; da muss man versuchen, das für sich ein bisschen grob im Kopf einzuordnen. – Frau Keuntje, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Keuntje (KBV): Genau das wäre jetzt eigentlich auch noch einmal meine Verständnisfrage: Ist die Endlänge, die dann erzielt werden kann, eine andere, wenn man frühzeitig therapiert, so wie Sie das auch formuliert haben. Also: Ist dem so, dass die Patienten größer werden könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Beide nicken. Dann nehmen wir das Nicken zu Protokoll. – Frau Junge vom IQWiG stellt jetzt die nächste Frage.

Frau Junge: Ich möchte gerne etwas dazu sagen, warum wir zu dem Ergebnis gekommen sind, dass wir keinen Zusatznutzen ableiten bzw. den Zusatznutzen aus dem vorangegangenen Verfahren nicht auf die aktuelle Fragestellung übertragen können. Es wurde eben schon gesagt, welche Evidenz vorgelegt und vom IQWiG auch herangezogen wurde. Das sind einmal die Kohorten 2 und 3 der RCT 206 mit insgesamt nur 31 Patienten. Das ist definitiv eine limitierte Evidenz. Weiterhin ist es so, dass die RCT auch nur über ein Jahr gelaufen ist; im Anwendungsgebiet Achondroplasie braucht man natürlich einen längeren Zeitraum, um Langzeiteffekte beurteilen zu können. Aus diesem Grund kommen den Langzeitdaten, die das IQWiG auch herangezogen hat, eine besondere Bedeutung zu, auch wenn diese nicht vergleichend sind.

Auf Basis dieser eingeschlossenen Daten war es nicht möglich, einen Zusatznutzen abzuleiten bzw. diesen zu übertragen, und das aus zwei Gründen: Einerseits haben wir in der RCT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, also keinen statistisch signifikanten Vorteil für Vosoritid gegenüber BSC beobachten können. Zweitens reichen auch die Langzeitdaten nicht aus, um den Langzeiteffekt von Vosoritid wirklich beurteilen zu können.

Für die Langzeitdaten hat der pharmazeutische Unternehmer mit der Stellungnahme neue Grafiken vorgelegt. Wir hatten uns auch in der Dossierbewertung gewünscht, dass das für den Endpunkt z-Score Körpergröße bzw. die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit gegen das Alter aufgetragen wird. Diese Grafiken zeigen, dass zum jetzigen Analysezeitpunkt – was später passiert, ist unklar – im zeitlichen Verlauf noch kein deutlicher Vorteil durch den frühen Behandlungsbeginn, also vor zwei Jahren, zu beobachten ist. Natürlich muss man auch hier beachten, dass wir limitierte Patientenzahlen haben und aufgrund der hochdynamischen Wachstumssituation im Alter von bis zu zwei Jahren, wo – und das wurde eben auch schon deutlich gesagt – die Wachstumsgeschwindigkeit kontinuierlich abnimmt, die Dateninterpretation zusätzlich erschwert ist.

Allerdings müssen wir auf die Daten schauen, die vorliegen, inklusive der Berücksichtigung der vorliegenden Einschränkungen. Auf Basis der vorliegenden Daten kann man aktuell einfach leider nicht sagen, dass ein früherer Behandlungsbeginn für Patienten mit Achondroplasie unter zwei Jahren tatsächlich von Vorteil ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Junge. – Jetzt hat sich Frau Bickel gemeldet. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel (KBV): Das, was Frau Junge gesagt hat, würde ich gerne noch mal zum Anlass nehmen. Wir haben eine Zulassungserweiterung von der EMA bekommen. Wir haben bislang keine Therapie für diese Patienten außer BSC.

Jetzt geht deshalb noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wenn es wirklich so ist, wie Frau Junge es gesagt hat, dass man für den frühen Therapiebeginn keine Evidenz hat, würde ich gerne wissen: Auf welcher Grundlage hat das denn die EMA dann zugelassen? Denn: Sie hat es ja ab dem Alter von vier Monaten zugelassen. Also irgendetwas, irgendein Postulat muss sie ja herangezogen haben. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu noch etwas sagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte vom pU? Machen Sie das wieder, Frau Zeiß?

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Ja, genau. – Wenn man sich den CHMP-Assessment-Report anguckt, dann stellt man fest: Die EMA schreibt eben auch, dass die Daten der RCT im ersten Jahr nicht signifikant sind. Das ist so, wie es ist, weil auch vorab keine Sample-Size-Berechnung dafür stattgefunden hat, um eben in den Subgruppen einen Effekt auf die Körpergröße zu zeigen. Wie gesagt: Durch die Heterogenität des Wachstums in den ersten beiden Jahren würde es wahrscheinlich sehr viel höhere Stichproben benötigen, um hier signifikante Effekte zeigen zu können.

Die EMA hat aber auch geschrieben, dass man dem jetzt nicht so viel Rechnung getragen hat. Vielmehr haben sie sich dann die Langzeitdaten angeguckt. Die haben sich zum einen angeguckt, wie sich der Placebo-Arm im Vergleich zu Natural History verhalten hat. Da hat man eben gesehen, dass der Placebo-Arm im ersten Jahr in der RCT unnatürlich stark gewesen ist. Das liegt auch daran, dass es eben eine kleine Stichprobe ist; das kann Zufall gewesen sein. Aber das war der eine Punkt.

Zum anderen haben sie sich eben die Daten angeguckt, wie sich die Patienten über zwei Jahre verhalten haben. Da hat man gesehen: Der Effekt war in der gleichen Größenordnung wie der Effekt bei älteren Patienten über zwei Jahre. Darauf basierend wurde dann die Zulassung ausgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage? – Sie schüttelt den Kopf; keine Nachfrage. Weitere Fragen, bitte. – Keiner mehr?

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Vielleicht einen Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Professor Rohrer. Danach kommt Frau Junge noch einmal dran.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Zu Ihrer Frage, Frau Bickel: Für uns als Kliniker ist das natürlich extrem wichtig. Wir haben hier eine unterschiedliche Form des Foramen magnum, und wir haben hier auch eine wirklich grundlegende neurochirurgische Operationsindikation bei diesen Kindern.

Dieses Hinterhauptsloch, also dieser Übergang vom Schädelknochen in die Wirbelsäule, hat eine andere Form bei Achondroplasie-Kindern. Es ist nicht so rund, sondern eher von vorne und von hinten eingengt; das Loch wird so oval, und es kommt dann zu einer Beeinträchtigung des Atemzentrums. Wir haben bei uns in der Sprechstunde betroffene Säuglinge, die auf dem Arm der Mutter, wenn sie schlafen, Atempausen machen, schnarchen und wirklich wie ein Ertrinkender beim Auftauchen nach Luft schnappen. Das sind dann auch die Kinder, die im Kernspin bestimmte Kriterien erfüllen. Wir haben einen Score, also einen Foramen-magnum-Score, für die Achondroplasie. Wir wissen eben bei den Kindern, wo es hier zu einer Einengung vom Liquor-Raum kommt, oder bei den Kindern, die klinisch diese Atempausen haben, dass das eine absolute neurochirurgische Operationsindikation ist.

Wenn wir sehen – und das haben wir ja auch gehört; Frau Zeiß hat es gesagt –, dass sich hier signifikant bessere Werte im MRT zeigen, also auch signifikante p-Werte, die statistisch zeigen,

dass diese Einengung unter der Therapie in diesen ersten zwei Lebensjahren weniger stark ist und auch das Mittelgesicht mit dieser Hypoplasie, wo alles beim Atmen eingeengt ist, signifikant größer ist, dann sind das für mich, denke ich, auch im klinischen Alltag Argumente für die entsprechende Beratung dieser Familien und auch für die Entscheidungen mit den Neurochirurgen, wenn wir diese Bilder im MRT mitinterpretieren. Auch das ist ein Punkt, den ich im Alltag wichtig finde und für die Aufklärung brauche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rohrer. – Jetzt stellt noch einmal Frau Junge vom IQWiG eine Frage.

Frau Junge: Ja, danke schön. – Ich habe noch zwei Nachfragen zu der Studie BMN 111-209. Ich würde sie jetzt im Folgenden 209 nennen, damit es nicht so lang wird. Diese Studie haben wir auch in der Dossierbewertung adressiert. Es ist eine RCT, die über zwei Jahre läuft, in die Kinder im Alter von bis zu zwölf Monaten mit bestätigter Achondroplasie-Diagnose und einem erhöhten Risiko für den Bedarf einer Operation zur zervikal-medullären Dekompression eingeschlossen wurden. Damit stellen die eingeschlossenen Patienten – da gibt es unterschiedliche Angaben; ich glaube, es sind maximal 20 Kinder, die eingeschlossen wurden; vielleicht kann der Hersteller das gleich noch mal bestätigen – eine Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung dar, wobei das IQWiG davon ausgeht – das haben wir in der Dossierbewertung auch so beschrieben –, dass sich die in der Studie 209 untersuchte Patientenpopulation nicht in relevantem Umfang mit der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie 206 überschneidet. Das wäre meine erste Frage an den Hersteller: In welchem Umfang überschneiden sich die Patientenpopulationen der beiden Studien?

Weiterhin haben wir in der Dossierbewertung geschrieben, dass unklar war, ob für die Studie 209 ein von der EMA geforderter Datenschnitt zur Zulassungserweiterung bei der EMA vorgelegt wurde. Mit der Stellungnahme hat der Hersteller klargestellt, dass es ein freiwillig eingereichter Datenschnitt war und ein Interimsbericht voraussichtlich Anfang nächsten Jahres vorliegen wird.

In der Studie werden auch anthropometrische Daten, also patientenrelevante Daten, neben Sicherheitsaspekten erhoben. Und da wäre dann meine Frage, ob für den Interimsbericht auch geplant ist, diese anthropometrischen Daten auszuwerten. Wobei man natürlich hinzufügen müsste: Wenn es dazu käme, dass dieses Verfahren befristet würde, dann sollen diese Ergebnisse, also Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, auch ausgewertet und vorgelegt werden. Das wären die zwei Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Junge. – Dann frage ich: Wer beantwortet das? Umfang der Überschneidung? Und sollen dann eben die noch ausstehenden anthropometrischen Daten herangezogen, angeschaut, ausgewertet werden? Die Frage – so habe ich Sie, Frau Junge, verstanden – „Datenschnitt vorgeschrieben oder freiwillig im Rahmen des Zulassungsverfahrens“ ist im Dossier beantwortet. Wer macht das für den pU? – Ich sehe keine Wortmeldung. – Doch. Frau Zeiß, bitte.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Das Einschlusskriterium der Studie 209 war ein erhöhtes Risiko für einen chirurgischen Eingriff, und das war ja weitestgehend ausgeschlossen in der Studie 206. Deswegen gehen wir davon aus, dass sich die Patientenpopulationen hier nicht sehr weit überlappen werden.

Zum anderen: Was da jetzt bei dem Interimsbericht gemessen wird, würden wir jetzt im Hintergrund eben noch einmal nachfragen, damit wir Ihnen dazu eine genaue Antwort geben können und Ihnen das gleich mitteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön.

Frau Dr. Reichert (BioMarin International Limited): Ich kann das ergänzen: Wir haben alle anthropometrischen Daten erhoben, genau wie in den anderen Studien. Das gesamte Wachstum wird dort ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Frau Dr. Reichert. Dann haben wir das.
– Frau Junge, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Junge: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann stellt jetzt Frau Hager vom GKV-SV ihre Frage.

Frau Hager (GKV-SV): Ich habe zu dieser Studie 209 noch eine ergänzende Frage. Frau Junge hatte gerade schon auf den Interimsdatenschnitt hingewiesen. Wann wird denn der finale Datenschnitt erwartet? Können Sie das sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Auch Frau Reichert? – Ja, bitte schön.

Frau Dr. Reichert (BioMarin International Limited): Die Studie läuft von 2020 bis 2027, und danach kommt dann der finale Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet? Nachfrage? Weitere Fragen? – Danke schön. Wer hat sonst noch Fragen? – Keiner mehr, keine mehr.

Okay, dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Zeiß?

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben Sie das Wort.

Frau Zeiß (BioMarin International Limited): Aus unserer Sicht haben Kleinkinder das größte Therapiefenster und somit die größte Chance, über die Jahre mehr zu wachsen, lebenslange Komplikationen zu reduzieren und eine verbesserte Lebensqualität zu erreichen. Darüber hinaus zeigen Daten aus dem MRT Verbesserungen im Foramen magnum, im Gesichtsvolumen und im Sinusvolumen, wodurch eine Verbesserung der damit assoziierten Komplikationen zu erwarten ist. Dadurch haben die Kleinkinder aus unserer Sicht den größten Zusatznutzen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Zeiß, für diese sehr knappe Zusammenfassung. Herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. – Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Dr. Semler und Herrn Professor Dr. Rohrer, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss: 14.51 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Stand: September 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Vosoritid

Behandlung von Personen mit Achondroplasie ab 4 Monaten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vosoritid M05BX07 VOXZOGO	Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 29. Februar 2024: VOXZOGO® wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden
<i>Es sind keine expliziten Arzneimittel für das Anwendungsgebiet zugelassen.</i>	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-406 (Vosoritid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	7
Referenzen	9

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Kindern mit Achondroplasie im Alter von 2 bis 18 Jahren, deren Wachstumsfugen noch offen sind.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Achondroplasie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 93 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde eine Quelle eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien.

Es wurden keine systematisch entwickelten Leitlinien identifiziert.

3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), 2016.

AMWF S1-Leitlinie, 174-004: Kleinwuchs [1]

Zielsetzung/Fragestellung

- Aktualisierung
- diagnostische und therapeutische Hilfe für Ärztinnen und Ärzte

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Gremium: verfasst von **jeweils einem Vertreter zweier Fachgesellschaften** (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED); Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ))
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja
- unsystematische Recherche entsprechend der Gliederung der Leitlinie
- Auswahl (1. Screening) durch Vertreter der DGKED
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Abstimmung mit Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **nein**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **unklar**

Recherche/Suchzeitraum:

- keine Bewertung der Evidenz
- 2010 bis 2015

Sonstige methodische Hinweise

- S1- Leitlinie
- Gremium bestehend aus zwei Experten
- Recherche bis 2015
- Keine Evidenzbewertung
- Gültigkeit bis 30.12.2021

Aussagen zur Therapie (ohne GoR und LoE)

„Zusätzlich werden derzeit mehrere klinische Studien zur Modulation des FGFR3- und NPR-Signaltransduktion mit dem Ziel Längenwachstum und ossäre Komplikationen zu verbessern, untersucht. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese Therapieansätze experimentell: Von einem off-label-Einsatz dieser für andere Indikationen zugelassenen Medikamente (Statine, Antihistaminika) wird dringend abgeraten.“

„Neben einer ausführlichen Beratung durch den Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen kann im Einzelfall eine kinderpsychologische Mitbetreuung eine Hilfestellung für den Patienten und dessen Eltern darstellen. Ziele einer solchen Intervention sind unter anderem, den Adaptationsprozess mit dem Merkmal Kleinwuchs zu unterstützen und persönliche Ressourcen bei der merkmalsbedingten Stressbewältigung zu verbessern.“

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, Januar 2021)
am 13.01.2021**

#	Suchfrage
1	[mh Dwarfism]
2	[mh Achondroplasia]
3	MeSH descriptor: [Receptor, Fibroblast Growth Factor, Type 3] explode all trees
4	(FGFR* OR "Fibroblast growth factor receptor"):ti,ab,kw
5	(Dwarfism* OR nanism* OR Achondroplas*):ti,ab,kw
6	(SADDAN OR (Skeleton AND Skin AND Brain AND Syndrom*)):ti,ab,kw
	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	Dwarfism [mh]
2	Achondroplasia [mh]
3	"Receptor, Fibroblast Growth Factor, Type 3"[mh]
4	(FGFR3[tiab]) OR ("Fibroblast growth factor receptor 3"[tiab])
5	(Dwarfism*[tiab] OR nanism*[tiab] OR Achondroplas*[tiab])
6	(SADDAN[tiab] OR (Skeleton[tiab] AND Skin[tiab] AND Brain[tiab] AND Syndrom*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT

#	Suchfrage
	(letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	Dwarfism [mh]
2	Achondroplasia [mh]
3	"Receptor, Fibroblast Growth Factor, Type 3"[mh]
4	(FGFR3[tiab]) OR ("Fibroblast growth factor receptor 3"[tiab])
5	(Dwarfism*[tiab] OR nanism*[tiab] OR Achondroplas*[tiab])
6	(SADDAN[tiab] OR (Skeleton[tiab] AND Skin[tiab] AND Brain[tiab] AND Syndrom*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).** S1-Leitlinie: Kleinwuchs [online]. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 12.01.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-004l_S1_Kleinwuchs_2017-03.pdf.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine fristgerecht eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO