

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vosoritid (VOXZOGO[®])

BioMarin International Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: 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.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACH	Achondroplasie
AGV	Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit („annualized growth velocity“)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
FGFR3	Fibroblasten Wachstumsfaktor 3 Rezeptor
LS	Kleinste Quadrate („least squares“)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
PAES	post-approval efficacy study
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin Deutschland GmbH
Anschrift:	Westerbachstr. 28, D-61476 Kronberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin International Limited
Anschrift:	Shanbally, Ringaskiddy County Cork Irland P43 R298

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vosoritid
Handelsname:	VOXZOGO®
ATC-Code:	M05BX07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	-
Pharmazentralnummer (PZN)	17525971 (0.4 mg PULVER U LOE-M Z HERST E INJ-LOE P) 17525994 (0.56 mg PULVER U LOE-M Z HERST E INJ-LOE) 17526019 (1,2 mg PULVER U LOE-M Z HERST E INJ-LOE)
ICD-10-GM-Code	Q77.4
Alpha-ID	I15990

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
VOXZOGO ist für die Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren indiziert, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden.*	26. August 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

* Wörtliche Übersetzung der englischen Fachinformation (VOXZOGO Summary of Product Characteristics [SmPC]).

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<i>nicht zutreffend</i>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Achondroplasie	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Vosoritid ist das erste zugelassene Medikament, das der Krankheitsursache der Achondroplasie (ACH) entgegenwirkt und somit eine kausale Therapie der zugrundeliegenden Mechanismen ermöglicht.

Aufgrund des Orphan Drug-Status von Vosoritid müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen nicht gegenüber einer definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht werden.

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 16.03.2021 (Beratungsanforderung 2020-B-406) wurde die Frage erörtert, welche Therapie im Falle einer regulären Nutzenbewertung als Vergleichstherapie anzusehen wäre. Der G-BA stellte dazu fest, dass dies „Best Supportive Care“ wäre, und dass die Wahl von Placebo als Vergleichstherapie in den randomisierten Studien gerechtfertigt ist. Der G-BA führte die folgende Begründung an:

- Es sind keine expliziten Arzneimittel für das Anwendungsgebiet zugelassen.
- Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Frage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es liegen keine relevanten Beschlüsse des G-BA zu Therapien mit Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet vor.
- Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist limitiert, so dass ausschließlich eine S1-Leitlinie zu „Kleinwuchs“ als ergänzende Quelle in die Betrachtung eingeschlossen wurde.
- Darüber hinaus wurde ein Experte befragt, der bestätigte, dass keine Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet werden, jedoch unterstützende Behandlungen zur Linderung von möglichen Symptomen Anwendung finden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die zentrale/pivotal Studie BMN 111-301 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie der Phase 3 mit Kindern im Alter von 5 bis <18 Jahren (gemäß Einschlusskriterien; es nahmen 121 Kinder von 5 bis 14 Jahren bei Studienbeginn teil) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen subkutanen Injektion von 15 µg/kg Vosoritid gegenüber Placebo. Das Verzerrungspotential der Zulassungsstudie BMN 111-301 auf Studienebene wurde mit ‚niedrig‘ beurteilt.

Die in der Phase-3-Studie nachgewiesene klinische Wirksamkeit von Vosoritid wird durch Nachweise aus Langzeitstudien weiter gestützt. Die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid konnte durch 5-Jahres-Nachbeobachtungsdaten der Phase-2-Studien (inklusive deren Erweiterungsstudien) im Vergleich zu mehreren unabhängigen Quellen von Daten zum natürlichen Verlauf gezeigt werden.

Darüber hinaus stehen Resultate von vier unverblindeten Sentinel-Probanden in der Altersgruppe 2-4 Jahre einer weiteren randomisierten Studie (BMN-111-206) zur Verfügung, die zurzeit läuft und Kinder von 0 bis 4 Jahren einschließt. Diese Resultate zeigen erste Anzeichen, dass sich die positiven Effekte der Vosoritidbehandlung und das vorteilhafte Sicherheitsprofil auf jüngere Patienten übertragen lassen. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) trägt dem Rechnung und erteilte Vosoritid die Zulassung zur Behandlung von Kindern ab 2 Jahren.

Die Bewertung von Vosoritid vs. Placebo basiert auf den patientenrelevanten Zielgrößen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Körpergröße (z-Score, für Alter und Geschlecht adjustiert), und weitere anthropometrische Parameter wurden für Kinder mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen wie der Achondroplasie (ACH) vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant (z-Score) und möglicherweise patientenrelevant (AGV) eingestuft.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die LS Mean Veränderung der AGV in der Studie BMN 111-301 in Woche 52 im Vergleich zu Baseline (primärer Endpunkt) betrug 0,13 cm/Jahr (95% KI: -0,18; 0,45) in der Placebo-Gruppe und 1,71 cm/Jahr (95% KI: 1,40; 2,01) in der Vosoritid-Gruppe. Damit ergibt sich ein Unterschied von 1,57 cm/Jahr (95% KI: 1,22; 1,93; mit einem zweiseitigen p-Wert von $p < 0,0001$) zu Gunsten von Vosoritid. Die Studie erreichte somit ihren primären Endpunkt mit einem statistisch hochsignifikanten Ergebnis.

Die LS Mean Veränderung des sekundären Endpunkts z-Score Körpergröße von Baseline bis Woche 52 betrug -0,01 SD (95% KI: -0,10, 0,09) in der Placebo-Gruppe und +0,27 SD (95% KI: 0,18, 0,36) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied der LS Mean Veränderung gegenüber Baseline betrug 0,28 SD (95% KI: 0,17, 0,39; $p < 0,0001$) und war ebenfalls statistisch hochsignifikant zugunsten von Vosoritid.

Wie in Modul 3 gezeigt, fallen Kinder mit ACH in Europa in dem Altersintervall von 5 bis 13 Jahren, in dem Mädchen und Jungen etwa gleich schnell wachsen, von ursprünglich etwa -23 cm (relativ zur Referenzpopulation) auf etwa -40 cm zurück (Abbildung 1). Dies entspricht einem Größendefizit von etwa 17 cm innerhalb einer Periode von 8 Jahren, also etwa 2.125 cm/Jahr. Eine Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit um 1,57 cm pro Jahr, wie sie in der BMN 111-301 Studie gemessen wurde, führt daher zu einer 74-prozentigen Wiederherstellung des regulären / physiologischen Wachstums ($1,57/2,125 = 74\%$).

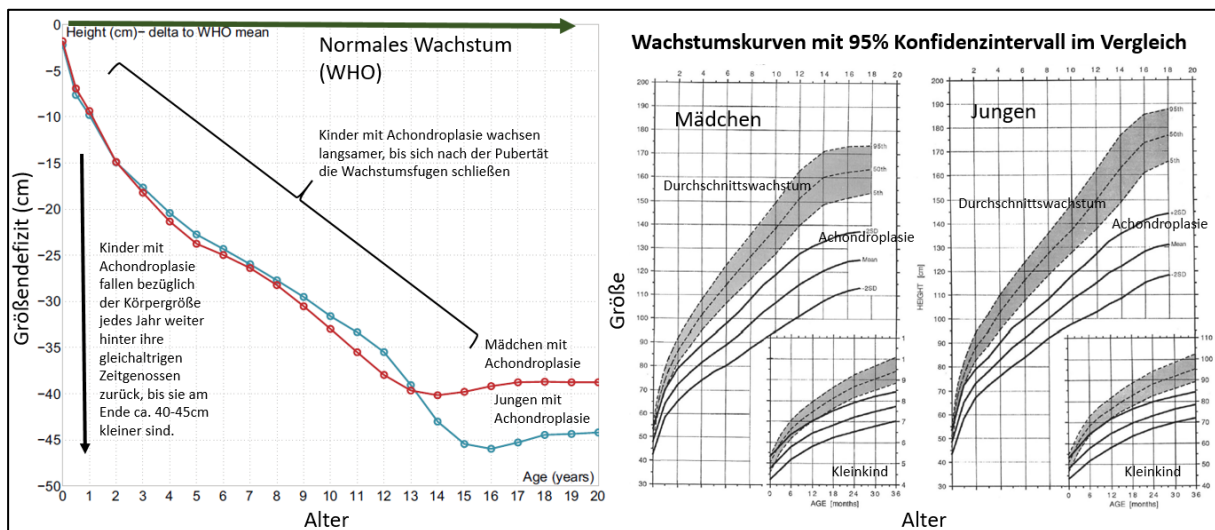


Abbildung 1: Wachstum bei Achondroplasie. Links: Zunehmendes Wachstumsdefizit, modifiziert in Anlehnung an Merker et al., 2018. Rechts: Vergleich der Wachstumskurven, modifiziert in Anlehnung an Pauli et al. 2019.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Achondroplasie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ursache der Achondroplasie (ACH) ist eine angeborene Verlangsamung des Knochenwachstums in den Wachstumsfugen. Das Längenwachstum von Knochen in den Epiphysenfugen aus sich teilenden Knorpelzellen wird "enchondrale Ossifikation" genannt, und die ACH verdankt ihren Namen der Tatsache, dass nicht genügend Knorpelzellen gebildet werden, um in Knochen umgewandelt zu werden. Das daraus resultierende disproportionale Wachstum, insbesondere der langen Knochen, führt zu einer erheblichen lebenslangen Morbidität und reduzierter Lebensqualität.

Die Krankheit, für die es bis heute keine spezifische Therapie gibt, ist durch Langzeitfolgen wie Schmerzen und andere Komplikationen gekennzeichnet. Praktisch alle klinischen Merkmale der ACH sind auf die Anomalien des enchondralen Wachstums zurückzuführen, entweder direkt oder aufgrund eines disproportionalen Wachstums der enchondralen Knochen im Vergleich zu benachbarten Strukturen aus anderen Geweben.

Vosoritid stellt die erste zielgerichtete Therapie für Kinder und Jugendliche mit ACH dar. Die Behandlung zielt direkt auf die Pathophysiologie der ACH ab, indem sie den Signalweg des mutierten Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3) herunterreguliert und folglich die enchondrale Knochenbildung fördert. Aufgrund der physiologischen Gegebenheiten ist das Zeitfenster für die Beeinflussung des Skelettwachstums auf die Kindheit und Jugend begrenzt. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn - gemäß der Fachinformation ab dem Alter von 2 Jahren - und entsprechend langer Behandlungsdauer – bis zum Schluss der Wachstumsfugen - besteht das Potenzial die Proportionalität zu verbessern und Komorbiditäten erheblich zu beeinflussen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid bei der Behandlung von Kindern mit ACH wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sieben klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht. In der 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie BMN 111-301 mit teilnehmenden Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren konnte durch die Behandlung mit Vosoritid 74% des bei der ACH auftretenden Defizits der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit ausgeglichen werden, was überzeugende, statistisch signifikante Ergebnisse für den primären Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) belegen. Darüber hinaus wurde eine signifikante Zunahme der Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten Kindern sowie der altersspezifisch normierten Größe („z-Score“) erzielt. Die direkte Patientenrelevanz des z-Score Endpunktes bei einer angeborenen Wachstumsstörung wurde in mindestens einem Präzedenzfall zitiert und im Beratungsgespräch bestätigt.

Da die ACH weltweit geringe inter-individuelle Unterschiede zeigt, können die beschriebenen Resultate der internationalen Studien auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen werden. Zur Bestätigung wurden sämtliche Ergebnisse zu den z-Scores der Körpergröße, welche gemäß Definition von einer Referenzpopulation abhängen, neu berechnet basierend auf a) einer deutschen Referenzpopulation und b) einer europäischen Kohorte mit ACH. Die Ergebnisse dieser Analysen bestätigen eine exzellente Übertragbarkeit der in den Studien erhobenen Daten (basierend auf US-amerikanischen Referenzpopulationen) auf deutsche bzw. europäische Referenzpopulationen.

Es wird erwartet, dass die gemessenen Verbesserungen der Wachstumsparameter AGV und z-Score langfristig unter fortlaufender Therapie zu einer verbesserten Proportionalität und Bewältigung der Aufgaben des täglichen Lebens führen und damit die Lebensqualität der betroffenen Individuen erhöhen. Durch die nachhaltige Stimulierung des Knochenwachstums in einem frühen Stadium des Lebens sollte es nicht nur möglich sein, Behinderungen zu vermeiden und psychosoziale Aspekte zu verbessern, sondern auch medizinische Komplikationen und Krankenhausaufenthalte zu reduzieren, die sonst regelhaft im Laufe des Lebens von Personen mit ACH auftreten.

Aus der signifikanten Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit und Körpergröße nach einem Jahr bei sehr guter Verträglichkeit der Behandlung leitet sich daher mindestens ein beträchtlicher Zusatznutzen ab, der durch Evidenz aus einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit hoher Ergebnissicherheit untermauert wird.

Durch das oben beschriebene umfassende Studienprogramm für Vosoritid konnte in der Gesamtschau der Ergebnisse auch die Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes gezeigt werden, so dass sich durch die Behandlung mit Vosoritid insgesamt ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Altersgruppe von 5 bis 14 Jahren (Einschlussalter in der Phase-3-Zulassungsstudie) ableiten lässt.

Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren sind in der Indikation eingeschlossen, da präliminäre Resultate von vier unverblindeten Sentinel Patienten aus der BMN 111-206 Studie zeigen, dass die Behandlung in dieser Altersgruppe ebenso gut verträglich ist wie in den älteren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kindern und eine deutliche Verbesserung des Wachstums erreicht werden kann. Da das Wachstum / die Wachstumsgeschwindigkeit der Natur nach in den ersten Lebensjahren am größten ist, besteht darüber hinaus die begründete Erwartung, dass sich Wachstum und Proportionalität in noch größerem Umfang positiv beeinflussen lassen als in den älteren Kindern. In der Fachinformation wird daher empfohlen, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens in dieser Subgruppe wird nach Abschluss der Studie BMN 111-206 möglich sein, die von der EMA als „post-approval efficacy study“ (PAES) designiert wurde.

Für Kinder mit ACH ab 15 Jahren, die in der randomisierten Phase 3 Studie nicht eingeschlossen wurden, ist mit der Zulassung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen durch den Orphan Status von Vosoritid automatisch belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Achondroplasie (ACH) ist eine seltene genetische Erkrankung aber gleichzeitig auch die häufigste Ursache für disproportionalen Kleinwuchs beim Menschen. Sie wird durch eine Mutation im Gen für den Fibroblasten Wachstumsrezeptor 3 (FGFR3) verursacht, die dominant vererbt wird.

Die bisher größte epidemiologische Studie wurde 2018 veröffentlicht, basierend auf Daten des European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Netzwerks. Die Studienpopulation der EUROCAT-Studie bestand aus 434 Fällen von ACH mit einer Prävalenz von 3,72 pro 100.000 Geburten (95% Konfidenzintervall [CI]: 3,14-4,39). Von 1991 bis 2015 gab es 350 Lebendgeburten, 82 Abbrüche nach pränataler Diagnose und zwei fetale Todesfälle. Der deutsche Teil der EUROCAT-Studie basierte auf 17 Fällen aus Sachsen-Anhalt mit einer geschätzten Prävalenz von 4,75 pro 100.000 Geburten (95% CI: 2,77 - 7,61).

Postnatal sollte immer eine genetische Analyse des *FGFR3*-Gens in Betracht gezogen werden bei Kindern mit klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ACH, um die Diagnose zu bestätigen, die klinische Versorgung anzupassen und andere mögliche Skelettdysplasien auszuschließen, die ACH imitieren können. Die Fachinformation für Vosoritid schreibt daher eine Bestätigung der Diagnose durch einen genetischen Test vor.

Bedingt durch das Wirkprinzip von Vosoritid und der Physiologie des Knochenwachstums, lässt sich die enchondrale Ossifikation nur stimulieren, wenn die Wachstumsfugen („Epiphysen“) noch offen sind. Dies bedeutet, dass nur Kinder und Jugendliche, die sich im Wachstum befinden, für eine Behandlung in Frage kommen.

Der Beleg der Wirksamkeit durch das klinischen Studienprogramms von Vosoritid wurde von der EMA für Kindern ab 2 Jahren herangezogen. Die Zielpopulation besteht daher aus Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Derzeit gibt es keine spezifischen Behandlungsmöglichkeiten, die die Ursache der Achondroplasie (ACH) adressieren. Infolgedessen benötigen ACH-Patienten in der Regel eine Reihe von symptomatischen Behandlungen, oft in Form von schmerzhaften invasiven Eingriffen, um die Auswirkungen der ACH und ihrer Komplikationen zu lindern.

Insgesamt lässt sich der therapeutische Bedarf von Patienten mit Achondroplasie in zwei Komponenten zusammenfassen:

1. Das verminderte und disproportionale Wachstum führt zu Komplikationen und Komorbiditäten, da die Physiologie des Menschen für ein schnelleres und proportionales Wachstum ausgerichtet ist. Fehlverhältnisse zwischen strukturellen Komponenten und falsch dimensionierte Muskelkraft führen zu einer Vielzahl von sekundären Symptomen, insbesondere Schlafapnoe, Mittelohrentzündungen, orthopädische Komplikationen und chronische Schmerzen, die lebenslange orthopädische und chirurgische Korrekturen erfordern.
2. Die geringe Körpergröße und Disproportionalität erschweren für ACH-Patienten das selbstständige Leben in einer Umwelt, die für größere Menschen konzipiert ist. Durch die verringerte Reichweite verpassen Kinder mit ACH Meilensteine der Unabhängigkeit. Erwachsene ACH-Patienten haben Schwierigkeiten, mit Normalwüchsigen Schritt zu halten und Aktivitäten des täglichen Lebens (Einkaufen, Hygiene) selbstständig zu verrichten.

Der therapeutische Nutzen von Vosoritid besteht darin, der Ursache des Kleinwuchses und der Disproportionalität entgegenzuwirken und damit langfristig die Lebensqualität zu verbessern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Achondroplasie	402 (338 bis 477)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Achondroplasia	Patienten von 2 bis 4 Jahren	Nicht quantifizierbar	74
A	Achondroplasia	Patienten von 5 bis 14 Jahren	Erheblich	234
A	Achondroplasia	Patienten von 15 bis 18 Jahren	Nicht quantifizierbar	93
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Achondroplasie	320.564,90
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Achondroplasie	Nicht zutreffend	-	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Art der Anwendung

Vosoritid ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Vor der Injektion sollte eine medizinische Fachkraft:

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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