

Amendment 2/2



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Vosoritid

Dossierbewertung vom 3. Januar 2022

Datum des Amendments: 2. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	5
4 Beschreibung der eingeschlossenen Studie 302	6
5 Ergebnisse.....	11
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	11
5.2 Mortalität.....	13
5.3 Morbidität.....	14
5.4 Lebensqualität	17
5.5 Sicherheit	17
6 Zusammenfassung.....	21
Referenzen	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 302	6
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in Studie 302	7
Tabelle 3: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 302.....	10
Tabelle 4: Allgemeine Angaben Studie 302.....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 302	12
Tabelle 6: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation	13
Tabelle 7: Protokollverletzungen in Studie 302	13
Tabelle 8: Veränderung der Stehhöhe (z-Score) im Studienverlauf, FAS	14
Tabelle 9: Veränderung der AGV im Studienverlauf, FAS.....	15
Tabelle 10: Veränderung des Verhältnisses vom oberen zum unteren Körpersegment zu Studienwoche 52, FAS	16
Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Datenschnitt in Studie 302, Sicherheitspopulation.....	17
Tabelle 12: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in der Studie 302, Sicherheitspopulation.....	18
Tabelle 13: UE von besonderem Interesse in Studie 302, Sicherheitspopulation	20

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Data Monitoring Committee
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLT	High Level Term
NEC	not elsewhere classified
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
Plc/Vos	Placebo/Vosoritid
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoLISSY	Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
Vos/Vos	Vosoritid/Vosoritid

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Achondroplasie ab dem 2. Lebensjahr, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. Oktober 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie BMN 111-301 für die Nutzenbewertung herangezogen, einer doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie der Phase III, in die Kinder und Jugendliche zwischen 5 bis 17 Jahren und mittels genetischer Testung nachgewiesener Achondroplasie (ACH) randomisiert im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme 15 µg/kg Vosoritid und Placebo zugeteilt wurden.

Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um Darstellung und Bewertung der nachgereichten Ergebnisse der Studie BMN 111-301 zur Körpergröße (z-Score), zu den Lebensqualitätsfragebögen „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) und „Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire“ (QoLISSY), zur Sicherheit sowie um Darstellung der Ergebnisse zur Wachstumsgeschwindigkeit und zu Maßen der Körperproportionen. Darüber hinaus wurde um Darstellung und Bewertung der Extensionsstudie BMN 111-302 gebeten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die Ergebnisse der Extensionsstudie BMN 111-302 dargestellt. In Amendment 1 werden darüber hinaus die im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung und am 11. Februar 2022 nachgereichten Auswertungen sowie die Ergebnisse zu Wachstumsgeschwindigkeit und Maße der Körperproportionen der Studie BMN 111-301 dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Vosoritid wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 24.01.2022 [5],
- Herstellerdossier [2],
- Studienbericht der Studie BMN 111-302 [4], im Folgenden als Studie 302 bezeichnet.

4 Beschreibung der eingeschlossenen Studie 302

Die wesentlichen Charakteristika der Studie 302 werden Tabelle 1 berichtet. Die Intervention besteht aus der in der Nutzenbewertung für den Interventionsarm beschriebenen Studienmedikation von Vosoritid 15 µg/kg.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie 302

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Bei Studie 302 handelt es sich um eine unkontrollierte Extensionsstudie zur Studie BMN 111-301 (Studie 301). Alle Studienteilnehmenden erhalten täglich die Studienmedikation Vosoritid 15µg/kg als subkutane Injektion.</p> <p>Die Studie ist nicht beendet. Es liegen zwei Studienberichte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vom 17.06.2020 mit Datenschnitt vom 31.10.2019 (alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden beendeten Studientag 1). • Vom 24.06.2021 mit Datenschnitt vom 02.11.2020 (alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden beendeten Woche 52). Dieser Studienbericht ist Grundlage des Amendments. <p>Die Studie ist bis zum Erreichen der nahezu finalen Erwachsenengröße der Studienteilnehmenden oder alternativ für 5 Jahre vorgesehen, sollte die nahezu finale Erwachsenengröße vor Ende des 5-Jahres-Zeitraums erreicht werden. Das voraussichtliche Ende der Studie ist auf Oktober 2024 [3] datiert.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien Beendigung der Studie 301.</p> <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Unterbrechung der Studienmedikation oder Placebo innerhalb der Studie 301. • Nachweis einer reduzierten Wachstumsgeschwindigkeit (< 1,5 cm/Jahr) über 6 Monate oder des Wachstumsplatten-/Wachstumsfugenverschlusses (proximale Tibia, distaler Femur) anhand zweiseitiger Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten. • Klinisch signifikanter Befund oder eine Arrhythmie auf dem Baseline-EKG, die auf abnorme kardiale Funktion, Reizleitung oder Fridericia-korrigiertes QT-Intervall > 450 ms hindeuteten. • Aktuelle Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorenblockern, Diuretika, Betablockern, Kalziumkanalblockern, Herzglykosiden, systemischen Anticholinergika, GnRH-Agonisten, Medikamenten, die eine kompensatorische Tachykardie beeinflussen können, oder anderen Medikamenten, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können. • Geplante oder erwartete Operationen zur Verlängerung der Gliedmaßen während des Studienzeitraums. • Geplante oder erwartete knochenchirurgische Eingriffe (d. h. Eingriffe mit Disruption der Knochenrinde) während des Studienzeitraums.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Aus Studie 301 gingen von 121 Studienteilnehmenden 119 in die Extensionsstudie über:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo → Vosoritid 15 µg/kg: n = 61 • Vosoritid 15 µg/kg → Vosoritid 15 µg/kg: n = 58

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung Die Studie wurde an 24 Studienzentren in 7 Ländern (USA, Australien, Deutschland, Spanien, Großbritannien, Japan, Türkei) durchgeführt.</p> <p>Zeitraum der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste Testperson: 11.12.2017 • Erste Visite letzte Testperson: 31.10.2019
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Analog zu Studie 301 [6].

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting Enzym; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon.

Protokolländerungen

Das Originalprotokoll ist auf den 10.08.2017 datiert. Bis zur Erstellung des Studienberichts vom 24.06.2021 wurde das Protokoll durch 4 Amendments (25.04.2018, 25.07.2018, 04.02.2019, 31.07.2019) geändert. Dabei scheinen Änderungen an den Ein- und Ausschlusskriterien keinen Einfluss auf den Übergang von Studie 301 zu Studie 302 gehabt zu haben, da alle Studienteilnehmenden ohne Studienabbruch aus Studie 301 in Studie 302 übergangen.

Mit Amendment 1 wurden Kriterien für die Überprüfung durch das unabhängige Data Monitoring Committee (DMC) hinzugefügt. Eine Überprüfung durch das DMC sollte stattfinden, wenn ein Kind eine jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) von < 3,5 cm/Jahr aufwies. Damit sollte sichergestellt werden, dass Patientinnen und Patienten, die nicht mehr von Vosoritid profitieren, so früh wie möglich identifiziert werden.

Charakterisierung der Studienintervention

Die Administration folgt den Beschreibungen zur Intervention in der Nutzenbewertung [6] mit Ausnahme des kürzeren Nachbeobachtungsfensters nach Verabreichung in den ersten drei Tagen mit einer Stunde (in Studie 301 zwei Stunden). Die Intervention ist in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in Studie 302

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> • Vosoritid, geliefert in sterilen Glasfläschchen als Einzeldosis. • Als rekonstituierte Lösung farblos bis gelb mit 0,8 mg/ml oder 2 mg/ml Vosoritid. • Als einmalige Injektion von 15 µg/kg subkutan verabreicht und nach Möglichkeit jeden Tag etwa zur gleichen Zeit. • Dieselbe Injektionsstelle sollte nicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verwendet werden. Es sollte zwischen 4 Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch, Gesäß) rotiert werden.

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> • Nach Verabreichung jeder Dosis erfolgte eine Beobachtung an den Tagen 1–3 mindestens 1 Stunde, an allen anderen Tagen 30 Minuten (bei klinischer Auffälligkeit auch länger). • Betreuungspersonen können Vosoritid zu Hause verabreichen, sobald dies von der Prüferärztin / vom Prüferarzt genehmigt und eine angemessene Schulung nachgewiesen wurde.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensive Medikamente • ACE-Hemmer • Angiotensin-II-Rezeptorblocker • Diuretika • Betablocker • Kalziumkanalblocker • Herzglykoside • Systemische Anticholinergika • GnRH-Agonisten • Medikamente, die eine kompensatorische Tachykardie beeinflussen können, oder andere Medikamente, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern. • Alle Medikamente, die nach ärztlicher Einschätzung die Sicherheit oder Verträglichkeit der Teilnahme an der klinischen Studie beeinträchtigen können. <p>Erlaubte Begleitmedikation Es können alle Arzneimittel verschrieben werden, die nicht unter der unerlaubten Begleitmedikation gelistet sind.</p>

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting Enzym; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon.

Endpunkte

Es wurden keine Abweichungen in den Endpunkterhebungen der Wirksamkeit gegenüber der Beschreibungen der Nutzenbewertung [6] festgestellt.

Sicherheit

Die Sicherheitserhebung fand wie folgt statt: Unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE und schwerwiegende UE (SUE) wurden analog zu Studie 301 definiert.

Der Berichtszeitraum für UE in der Studie ist wie folgt: Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und der ersten Verabreichung des Studienmedikaments in Studie 302 beginnt der Berichtszeitraum für alle UE. Der Berichtszeitraum dauert bis zum Ende der Studie für Personen, die die Behandlung (aber nicht die Studienteilnahme) abbrechen. Bei Personen, die am Ende der Studie noch behandelt werden, werden alle UE bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments gemeldet. Das erste Auftreten eines UE oder mit einer Verschlechterung nach Verabreichung der 1. Studienmedikation werden erfasst.

Als UE von besonderem Interesse wurden a priori im finalen Studienprotokoll vom 31.07.2019 festgelegt:

- Knochenbrüche
- Verrutschte Oberschenkel epiphyse
- Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose

Im SAP vom 22.11.2019 sind folgende UE von besonderem Interesse festgehalten:

- „Reaktion an der Einstichstelle“ (HLT); mit dem Hinweis, dass sich die Anweisungen zur Erfassung gegenüber der Studie 301 geändert haben.

- „Hypotension“ (PT: Blutdruck ambulatorisch erniedrigt; Blutdruck erniedrigt; Blutdruck diastolisch erniedrigt; Blutdruck orthostatisch erniedrigt; Blutdruck systolisch erniedrigt; Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt; Hypotonie; Diastolische Hypotonie; Orthostasesyndrom).
- „Änderung der Herzfrequenz“ (PT: Vorhoftachykardie; Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom; Rebound-Tachykardie; Sinustachykardie; Tachykardie supra-ventrikulär; Tachykardie; Paroxysmale Tachykardie; Tachykardie ventrikulär; Bradykardie).
- „Überempfindlichkeit“ (SMQ).
- „Algorithmische Anaphylaxie“ (SMQ mit zeitlichen Restriktionen).
- „Frakturen“ (HLT: Frakturen; NEC: Gliedmaßenfrakturen; Beckenfrakturen; Schädel- und Gesichtsfrakturen; Wirbelsäulenfrakturen; Thorakalkäfigfrakturen nicht spinal) – dies stellt eine Änderung gegenüber Studie 301 dar.
- „Verrutschte Oberschenkelepiphyse“ (PT: Epiphysenerkrankung; Verletzung einer Epiphyse).
- „Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose“ (PT: Osteonekrose; Osteonekrose des Kiefers; Osteonekrose des äußeren Gehörgangs; Nekrose ischämisch).

Erhebungszeitpunkte

Die Erhebungszeitpunkte aller Endpunkte sind in Tabelle 3 aufgeführt. Bei Studienteilnehmenden, die die Behandlung (aber nicht ihre Studienteilnahme) abbrachen, wurden zu Woche 26 und Studienende anthropometrische Maße, Lebensqualitätsfragebögen und UE erhoben. Sollten diese Studienteilnehmenden bereits ihre nahezu endgültige Erwachsenen-größe erreicht haben, fand eine zusätzliche Erhebung zu Woche 260 statt.

Tabelle 3: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie 302

Endpunkt \ Studiervisite	B ¹⁾	W 13	W 26	W 39	W 52	W 65	W 78	W 91	W 104	W 130	W 156	W 182	W 208	W 234	W 260	W 286	W 312 ²⁾	F ³⁾	VA	
Mortalität	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Anthropometrische Maße ⁴⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	-	x ⁵⁾	
PedsQL	x	-	x	-	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	x	-	x	-	-	
QoLISSY	x	-	x	-	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	x	-	x	-	-	
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	

¹⁾ Die Baseline-Visite für Studie 302 findet am selben Tag statt wie die finale Visite für Studie 301. Die erste Dosis Vosoritid in Studie 302 wird am folgenden Tag im Studienzentrum (an Tag 1) verabreicht, um sicherzustellen, dass die kontinuierliche Behandlung der Prüfpersonen nicht unterbrochen wird. Erhebungen, die bei der finalen Studiervisite in Woche 52 in Studie 301 durchgeführt wurden, werden nicht wiederholt, wenn die Baseline-Visite in Studie 302 innerhalb von 2 Wochen stattfindet. Andernfalls wurden die Baseline-Erhebungen erneut durchgeführt.

²⁾ Für Patientinnen und Patienten, die seit mehr als 5 Jahren behandelt werden: Woche 312 und danach alle 52 Wochen.

³⁾ Eine Sicherheitsnachbeobachtung ist 4 Wochen nach der letzten Vosoritid-Verabreichung vorgesehen. Diejenigen, die die Studienbehandlung nach einer Behandlungsdauer von mindestens 13 Wochen abbrechen, sollten die Untersuchungen und Verfahren der Studie bis zum Erreichen der nahezu finalen Erwachsenengröße fortsetzen. Wenn Testpersonen die Studienbehandlung abbrechen und die weitere Teilnahme an der Studie ablehnen, sollten sie zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu einer vorzeitigen Abbruch-Visite erscheinen.

⁴⁾ Betrifft die Endpunkte „Körpergröße“, „Wachstumsgeschwindigkeit“, „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“.

⁵⁾ Anthropometrische Messungen werden bei der vorzeitigen Beendigung der Studie nur dann vorgenommen, wenn die Testperson die Studie nach Woche 13 abgebrochen hat.

Abkürzungen: B: Baseline; F: Follow-up; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire; VA: Vorzeitiger Abbruch; W: Woche.

Verzerrungspotential

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

5 Ergebnisse

Der SAP wurde am 22.11.2019 finalisiert. Es wurden ausschließlich deskriptive Auswertungen vorgesehen.

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie 302 ist in den Tabellen 4 und 5 dargestellt. 3 Studienteilnehmende der Vosoritid/Vosoritid (Vos/Vos)-Gruppe brachen ihre Teilnahme ab: Davon erfolgte ein Studienabbruch vor der Visite zu Woche 52 und zwei erfolgten danach. Zwei der Abbrüche wurden mit Angst vor täglichen Injektionen begründet und ein Abbruch mit einer geplanten Operation zur Verlängerung Gliedmaßen. Für 57 Patientinnen und Patienten der Vos/Vos-Gruppe liegen Daten über 2 Jahre vor.

Zu Baseline waren die Kinder und Jugendlichen der Placebo/Vosoritid (Plc/Vos)-Gruppe erwartungsgemäß älter als die der Vos/Vos-Gruppe. Im altersadjustierten z-score der Körpergröße zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch in der Wachstumsgeschwindigkeit mit niedrigeren Werten in der Plc/Vos-Gruppe.

Tabelle 4: Allgemeine Angaben Studie 302

Studie 302 Allgemeine Angaben	Vos/Vos n (%)	Plc/Vos n (%)	Gesamt n (%)
FAS ¹⁾	58 (100)	61 (100)	119 (100)
Sicherheitspopulation ²⁾	58 (100)	61 (100)	119 (100)
Abbruch der Studie	3 (5,2)	0	3 (2,5)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (5,2)	0	3 (2,5)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	841 (632; 1422)	481 (369; 1057)	743 (369; 1422)
<i>Erfolgte Studienvisite der Personen in Behandlung</i>			
Woche 52 (Plc/Vos) bzw. 104 (Vos/Vos)	57 (98,0)	61(100)	-
Woche 78 (Plc/Vos) bzw. 130 (Vos/Vos)	14 (24,1)	14 (23,0)	-
Woche 104 (Plc/Vos) bzw. 156 (Vos/Vos)	2 (3,4)	4 (6,6)	-
Woche 130 (Plc/Vos) bzw. 182 (Vos/Vos)	1 (1,7)	1 (1,6)	-

¹⁾ Umfasst alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten mit unterzeichneter Einverständniserklärung.

²⁾ Umfasst alle Patientinnen und Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis Vosoritid erhielten.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; Plc: Placebo; Vos: Vosoritid.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie 302

Studie 302 Charakterisierung der Studienpopulation	Vos/Vos N = 58	Plc/Vos N = 61	Gesamt N = 119
<i>Alter an Studientag 1 (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	8,26 (2,42)	10,07 (2,48)	9,18 (2,60)
Median (min; max)	7,59 (5,1; 13,1)	10,29 (6,1; 15,9)	9,22 (5,1; 15,9)
<i>Altersgruppe (Jahre) an Studientag 1, n (%)</i>			
≥ 5 bis < 8 Jahre	31 (53,4)	15 (24,6)	46 (38,7)
≥ 8 bis < 11 Jahre	16 (27,6)	21 (34,4)	37 (31,1)
≥ 11 bis < 17 Jahre	11 (19,0)	24 (39,3)	35 (29,4)
≥ 15 bis < 18 Jahre	0	1 (1,6)	1 (0,8)
<i>Geschlecht¹⁾, n (%)</i>			
männlich	30 (51,7)	33 (54,1)	63 (52,9)
weiblich	28 (48,3)	28 (45,9)	56 (47,1)
<i>Tanner-Stadium¹⁾, n (%)</i>			
I	47 (81,0)	42 (68,9)	89 (74,8)
> I	11 (19,0)	18 (29,5)	29 (24,4)
keine Zuteilung	0	1 (1,6)	1 (0,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>			
kaukasisch/weiß	44 (75,9)	41 (67,2)	85 (71,4)
asiatisch	9 (15,5)	12 (19,7)	21 (17,6)
schwarz oder afro-amerikanisch	3 (5,2)	2 (3,3)	5 (4,2)
mehrere	2 (3,4)	6 (9,8)	8 (6,7)
<i>BMI (z-Score)</i>			
Mittelwert (SD)	1,86 (0,61)	1,65 (0,58)	1,75 (0,60)
Median (min; max)	1,90 (0,2; 3,2)	1,72 (-0,4; 3,1)	1,81 (-0,4; 3,2)
<i>Körpergröße (z-Score)</i>			
Mittelwert (SD)	-5,09 (1,11)	-5,14 (1,09)	-5,12 (1,09)
Median (min; max)	-5,12 (-7,7; -1,1)	-5,11 (-7,8; -2,8)	-5,11 (-7,8; -1,1)
<i>Stehhöhe (cm)</i>			
Mittelwert (SD)	100,10 (12,08)	106,87 (10,84)	103,57 (11,91)
Median (min; max)	98,40 (80,1; 136,8)	108,07 (84,9; 134,0)	103,47 (80,1; 136,8)
<i>AGV (cm/Jahr)</i>			
Mittelwert (SD)	4,26 (1,54)	3,77 (1,29)	4,01 (1,43)
Median (min; max)	4,14 (-0,1; 6,9)	3,73 (0,8; 7,0)	3,97 (-0,1; 7,0)

¹⁾ Stratifizierungsfaktor der Randomisierung in Studie 301.

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung; Vos: Vosoritid.

Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation

Studie 302 Exposition mit Studienmedikation	Vos/Vos N = 58	Plc/Vos N = 61	Gesamt N = 119
<i>Anzahl verabreichter Dosen</i>			
Mittelwert (SD)	829,1 (139,1)	493,9 (121,6)	657,3 (212,6)
Median (min; max)	819,5 (503; 1420)	474,0 (346; 1057)	615,0 (346; 1420)
<i>Dosisanpassungen¹⁾, n (%)</i>			
Unterbrechung	12 (20,7)	9 (14,8)	21 (17,6)
Erhöhung	k. A.	k. A.	k. A.
Reduktion	0	0	0
<i>Durchschnittliche gewichtsadjustierte Dosis (µg/kg/Tag)</i>			
Mittelwert (SD)	14,54 (0,95)	14,68 (0,54)	14,61 (0,77)
Median (min; max)	14,79 (9,8; 16,7)	14,75 (12,3; 15,5)	14,78 (9,8; 16,7)

¹⁾ Es werden lediglich Dosismodifikationen aufgrund von UE berichtet. Ob Dosismodifikationen aufgrund anderer Ursachen vorgenommen wurden, ist unklar.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vos: Vosoritid.

Protokollverletzungen

Tabelle 7 stellt die Protokollverletzungen im Verlauf der Studie 302 dar. Es traten bei der Mehrzahl der Studienteilnehmenden wesentliche Protokollverletzungen auf. Diese bezogen sich hauptsächlich auf nicht durchgeführte Verfahren aufgrund der Corona-Pandemie.

Tabelle 7: Protokollverletzungen in Studie 302

Studie 302 Protokollverletzungen	Vos/Vos N = 58	Plc/Vos N = 61	Gesamt N = 119
Mindestens eine wesentliche Protokollverletzung, n (%)	52 (89,7)	57 (93,4)	109 (91,6)
Verfahren nicht durchgeführt	51 (87,9)	56 (91,8)	107 (89,9)
Unregelmäßigkeit bei der Dosierung	9 (15,5)	3 (4,9)	12 (10,1)
Außerhalb des Zeitfensters	7 (12,1)	10 (16,4)	17 (14,3)

Abkürzungen: Plc: Placebo; Vos: Vosoritid.

5.2 Mortalität

Es wurden keine Todesfälle im Studienverlauf berichtet.

5.3 Morbidität

Körpergröße

Ergebnisse zum z-Score der Stehhöhe sind in Tabelle 8 dargestellt.

Es zeigt sich in der Vos/Vos-Gruppe eine numerisch zunehmende Annäherung an den Normwert der US-amerikanischen Referenzpopulation über die Studienwochen 52, 78 und 104. Die Plc/Vos-Gruppe zeigt zu Studienwoche 52 eine ähnliche Veränderung wie die Vos/Vos-Gruppe.

Tabelle 8: Veränderung der Stehhöhe (z-Score) im Studienverlauf, FAS

Studie 302 Veränderung der Stehhöhe	Vos/Vos N = 58	Plc/Vos N = 61	Gesamt N = 119
US-amerikanische Referenzpopulation			
<i>z-Score zu Baseline¹⁾</i>	N = 58	N = 61	N = 119
Mittelwert (SD)	-5,09 (1,11)	-5,14 (1,09)	-5,12 (1,09)
Median (min; max)	-5,12 (-7,7; -1,1)	-5,11 (-7,8; -2,8)	-5,11 (-7,8; -1,1)
<i>z-Score zu Woche 52</i>	N = 58	N = 53	N = 111
Mittelwert (SD)	-4,85 (1,09)	-4,87 (1,13)	-4,86 (1,10)
Median (min; max)	-4,79 (-7,5; -1,1)	-4,82 (-7,5; -2,6)	-4,81 (-7,5; -1,1)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i>	N = 58	N = 53	N = 111
Mittelwert (SD)	0,24 (0,31)	0,23 (0,34)	0,23 (0,32)
Median (min; max)	0,19 (-0,4; 1,0)	0,22 (-0,4; 1,1)	0,22 (-0,4; 1,1)
[95%-KI] ²⁾	[0,15; 0,32]	[0,13; 0,32]	[0,17; 0,29]
<i>z-Score zu Woche 78</i>	N = 47	N = 12	N = 59
Mittelwert (SD)	-4,66 (1,11)	-. ³⁾	-. ³⁾
Median (min; max)	-4,75 (-6,8; -1,2)	-. ³⁾	-. ³⁾
<i>Veränderung Woche 78 zu Baseline</i>	N = 47	N = 12	N = 59
Mittelwert (SD)	0,32 (0,47)	-. ³⁾	-. ³⁾
Median (min; max)	0,39 (-0,8; 1,4)	-. ³⁾	-. ³⁾
[95%-KI] ²⁾	[0,19; 0,46]	-. ³⁾	-. ³⁾
<i>z-Score zu Woche 104</i>	N = 48	N = 4	N = 52
Mittelwert (SD)	-4,51 (1,10)	-. ³⁾	-. ³⁾
Median (min; max)	-4,44 (-7,3; -1,4)	-. ³⁾	-. ³⁾
<i>Veränderung Woche 104 zu Baseline</i>	N = 48	N = 4	N = 52
Mittelwert (SD)	0,46 (0,57)	-. ³⁾	-. ³⁾
Median (min; max)	0,50 (-1,0; 1,7)	-. ³⁾	-. ³⁾
[95%-KI] ²⁾	[0,30; 0,63]	-. ³⁾	-. ³⁾
<i>z-Score zu Woche 130</i>	N = 12	N = 1	N = 13
Mittelwert (SD)	-. ³⁾	-. ³⁾	-. ³⁾
Median (min; max)	-. ³⁾	-. ³⁾	-. ³⁾

¹⁾ Baseline betrifft den ersten Tag der Vosoritid-Gabe und entspricht damit für den Vos/Vos-Studienarm Baseline der Studie 301 (für N = 58 in Studie 302 gegenüber N = 60 in Studie 301) und für den Plc/Vos-Studienarm Woche 52 der Studie 301.

²⁾ Keine Information zur Berechnung vorhanden.

³⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zum FAS.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung; Vos: Vosoritid.

Wachstumsgeschwindigkeit

Die Ergebnisse der Wachstumsgeschwindigkeit sind in Tabelle 9 berichtet. Die unterschiedlichen Werte zu Baseline im Vos/Vos- und Plc/Vos-Studienarm sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

Tabelle 9: Veränderung der AGV im Studienverlauf, FAS

Studie 302 Veränderung der AGV	Vos/Vos N = 58	Plc/Vos N = 61	Gesamt N = 119
<i>AGV zu Baseline¹⁾</i>	N = 58	N = 61	N = 119
Mittelwert (SD)	4,26 (1,54)	3,77 (1,29)	4,01 (1,43)
Median (min; max)	4,14 (-0,1; 6,9)	3,73 (0,8; 7,0)	3,97 (-0,1; 7,0)
<i>AGV zu Woche 52</i>	N = 58	N = 53	N = 111
Mittelwert (SD)	5,67 (0,98)	5,64 (1,49)	5,66 (1,24)
Median (min; max)	5,75 (2,8; 8,4)	5,70 (0,5; 9,4)	5,74 (0,5; 9,4)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i>	N = 58	N = 53	N = 111
Mittelwert (SD)	1,41 (1,71)	1,83 (1,67)	1,61 (1,69)
Median (min; max)	1,53 (-2,1; 6,5)	1,67 (-2,1; 6,8)	1,65 (-2,1; 6,8)
[95%-KI] ²⁾	[0,96; 1,86]	[1,37; 2,29]	[1,29; 1,93]
<i>AGV zu Woche 104</i>	N = 48	N = 4	N = 52
Mittelwert (SD)	5,65 (1,02)	_ ³⁾	_ ³⁾
Median (min; max)	5,75 (3,1; 8,0)	_ ³⁾	_ ³⁾
<i>Veränderung Woche 104 zu Baseline</i>	N = 48	N = 4	N = 52
Mittelwert (SD)	1,40 (1,73)	_ ³⁾	_ ³⁾
Median (min; max)	1,43 (-2,1; 6,3)	_ ³⁾	_ ³⁾
[95%-KI] ²⁾	[0,90; 1,90]	_ ³⁾	_ ³⁾
<i>AGV zu Woche 156</i>	N = 2	N = 0	N = 2
Mittelwert (SD)	_ ³⁾	_ ³⁾	_ ³⁾
Median (min; max)	_ ³⁾	_ ³⁾	_ ³⁾

¹⁾ Baseline betrifft den ersten Tag der Vosoritid-Gabe und entspricht damit für den Vos/Vos-Studienarm Baseline der Studie 301 (für N = 58 in Studie 302 gegenüber N = 60 in Studie 301) und für den Plc/Vos-Studienarm Woche 52 der Studie 301.

²⁾ Keine Information zur Berechnung vorhanden.

³⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zum FAS.

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung; Vos: Vosoritid.

Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment

In Tabelle 10 werden die Ergebnisse zum Verhältnis des oberem zum unterem Körpersegment berichtet.

Tabelle 10: Veränderung des Verhältnisses vom oberen zum unteren Körpersegment zu Studienwoche 52, FAS

Studie 302 Veränderung des Verhältnisses vom oberen zum unteren Körpersegment	Vos/Vos N = 58	Plc/Vos N = 61	Gesamt N = 119
<i>Wert zu Baseline¹⁾</i>	N = 58	N = 61	N = 119
Mittelwert (SD)	1,98 (0,20)	1,98 (0,18)	1,98 (0,19)
Median (min; max)	2,01 (1,3; 2,3)	1,96 (1,6; 2,4)	1,99 (1,3; 2,4)
<i>Wert zu Woche 52</i>	N = 58	N = 46	N = 104
Mittelwert (SD)	1,95 (0,2)	1,95 (0,17)	1,95 (0,19)
Median (min; max)	1,97 (1,3; 2,3)	1,95 (1,6; 2,3)	1,96 (1,3; 2,3)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i>	N = 58	N = 46	N = 104
Mittelwert (SD)	-0,03 (0,11)	-0,03 (0,08)	-0,03 (0,10)
Median (min; max)	-0,04 (-0,2; 0,6)	-0,02 (-0,4; 0,1)	-0,03 (-0,4; 0,6)
[95%-KI] ²⁾	[-0,06; 0,00]	[-0,05; -0,01]	[-0,05; -0,01]
<i>Wert zu Woche 78</i>	N = 46	N = 10	N = 56
Mittelwert (SD)	1,91 (0,21)	_ ³⁾	_ ³⁾
Median (min; max)	1,93 (1,3; 2,3)	_ ³⁾	_ ³⁾
<i>Veränderung Woche 78 zu Baseline</i>	N = 46	N = 10	N = 56
Mittelwert (SD)	-0,06 (0,08)	_ ³⁾	_ ³⁾
Median (min; max)	-0,05 (-0,2; 0,2)	_ ³⁾	_ ³⁾
[95%-KI] ²⁾	[-0,08; -0,03]	_ ³⁾	_ ³⁾
<i>Wert zu Woche 104</i>	N = 43	N = 3	N = 46
Mittelwert (SD)	1,87 (0,21)	_ ³⁾	_ ³⁾
Median (min; max)	1,88 (1,3; 2,3)	_ ³⁾	_ ³⁾
<i>Veränderung Woche 104 zu Baseline</i>	N = 43	N = 3	N = 46
Mittelwert (SD)	-0,09 (0,11)	_ ³⁾	_ ³⁾
Median (min; max)	-0,10 (-0,3; 0,1)	_ ³⁾	_ ³⁾
[95%-KI] ²⁾	[-0,12; -0,06]	_ ³⁾	_ ³⁾
<i>Wert zu Woche 130</i>	N = 12	N = 1	N = 13
Mittelwert (SD)	-	-	-
Median (min; max)	-	-	-

¹⁾ Baseline betrifft den ersten Tag der Vosoritid-Gabe und entspricht damit für den Vos/Vos-Studienarm Baseline der Studie 301 (für N = 58 in Studie 302 gegenüber N = 60 in Studie 301) und für den Plc/Vos-Studienarm Woche 52 der Studie 301.

²⁾ Keine Information zur Berechnung vorhanden.

³⁾ Anteil vorhandener Werte zu gering im Vergleich zum FAS.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung; Vos: Vosoritid.

Verhältnis der Körperproportionen

Diese Endpunkte wurden im Rahmen des Interim-Studienberichts mit Datenschnitt vom 02.11.2020 nicht ausgewertet.

Für den ebenfalls vorliegenden Interim-Studienbericht mit Datenschnitt vom 31.10.2019 lagen für Woche 52 für den Vosoritid-Arm Ergebnisse für 58 Personen (entspricht Studienwoche 52

aus Studie 301) vor und für den ehemaligen Placebo-Arm für 4 Personen, für Woche 78 entsprechend für 13 Personen bzw. 1 Person vor. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.

5.4 Lebensqualität

Ergebnisse des PedsQL und QoLISSY wurden im Rahmen des Interim-Studienberichts mit Datenschnitt vom 02.11.2020 nicht ausgewertet. Analog zum Endpunkt „Verhältnis der Körperproportionen“ können Ergebnisse aus dem Interim-Studienbericht mit Datenschnitt vom 31.10.2019 nicht berücksichtigt werden.

5.5 Sicherheit

Im folgenden Kapitel sind Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen von Tag 1 der Einnahme von Vosoritid bis zum Datenschnitt dargestellt. Für den Vos/Vos-Arm ist dies der 1. Tag der Verabreichung der Studienmedikation in der Studie 301.

Die mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt am 02.11.2020 beträgt in der Vos/Vos-Gruppe 841 Tage im Vergleich zur Plc/Vos-Gruppe mit 481 Tagen. Es wird bei der Vos/Vos-Gruppe von der ersten Medikationseinnahme in Studie 301 gezählt. Gesamt beträgt die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen 743 Tage. Die zusammenfassende Darstellung der UE ist in Tabelle 11 abgebildet.

Unklarheiten gibt es zu UE, die nach Ende der Studie 301 und vor Beginn der Studie 302 auftraten. Ereignisse, die in dieser Zeit auftraten, sollten laut SAP als medizinische Vorgeschichte (ohne Schweregrad) erfasst und berichtet werden. Im Studienbericht gibt es unterschiedliche Beschreibungen zur Verortung solcher Ereignisse je nach Startdatum oder fehlendem Startzeitpunkt in den UE, behandlungsassoziierten UE oder in der medizinischen Vorgeschichte. Es finden sich im Fließtext Angaben zu 6 Einträgen in der medizinischen Vorgeschichte, die sich jedoch nicht in den statistischen Outputs wiederfinden. Es ist nicht berichtet, wie sich diese Einträge auf die Studienarme verteilen.

Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Datenschnitt in Studie 302, Sicherheitspopulation

Studie 302 Zusammenfassung der UE (Personen mit ≥ 1 Ereignis)	Vos/Vos N = 58¹⁾ n (%)	Plc/Vos N = 61¹⁾ n (%)	Gesamt N=119 n (%)
UE jeglichen Schweregrads ²⁾	58 (100)	49 (80,3)	107 (89,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	6 (10,3)	2 (3,3)	8 (6,7)
SUE	7 (12,1)	3 (4,9)	10 (8,4)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	0

¹⁾ Die mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt am 02.11.2020 beträgt in der Vos/Vos Gruppe 841 Tage im Vergleich zur Plc/Vos-Gruppe mit 481 Tagen.

²⁾ Personen mit mehr als einem UE in einer Kategorie wurden nur einmal gezählt im am stärksten aufgetretenen Schweregrad.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Plc: Placebo; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vos: Vosoritid.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

Die Inzidenzen für UE jeglichen Schweregrads sind in Tabelle 12 berichtet.

Der pU legt für UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms neben den Inzidenzen auch auf die Behandlungsdauer adjustierte Inzidenzdichten vor. Hier wird die Annahme vorausgesetzt, dass das Auftreten der Ereignisse über die Zeit konstant ist. Angaben zur Überprüfung dieser Annahme liegen nicht vor. Die alternativen Voraussetzungen für eine Berücksichtigung der Inzidenzdichten [1] sind nicht erfüllt.

Tabelle 12: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA-Systemorganklassen und Preferred Terms in der Studie 302, Sicherheitspopulation

Studie 302 UE mit Inzidenz $\geq 10\%$¹⁾	Vos/Vos N = 58²⁾	Plc/Vos N = 61²⁾	Gesamt N = 119
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort³⁾	53 (91,4)	11 (18)	64 (53,8)
Reaktion am Verabreichungsort	42 (72,4)	0 ⁴⁾	42 (35,3)
Erythem an der Injektionsstelle	41 (70,7)	0 ⁴⁾	41 (34,5)
Schwellung an der Injektionsstelle	23 (39,7)	0 ⁴⁾	23 (19,3)
Fieber	20 (34,5)	9 (14,8)	29 (24,4)
Urtikaria an der Injektionsstelle	0	7 (12,1)	7 (5,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (79,3)	38 (62,3)	84 (70,6)
Nasopharyngitis	22 (37,9)	16 (26,2)	38 (31,9)
Infektion der oberen Atemwege	15 (25,9)	11 (18,0)	26 (21,8)
Ohreninfektion ⁵⁾	7 (12,1)	4 (6,6)	11 (9,2)
Grippe	10 (17,2)	3 (4,9)	13 (10,9)
Otitis media ⁵⁾	12 (20,7)	6 (9,8)	18 (15,1)
Virale Infektionen	6 (10,3)	5 (8,2)	11 (9,2)
Virale Gastroenteritis	8 (13,8)	5 (8,2)	13 (10,9)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (44,8)	18 (29,5)	44 (37,0)
Kopfschmerzen ⁵⁾	17 (29,3)	12 (19,7)	29 (24,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (41,4)	15 (24,6)	39 (32,8)
Erbrechen	17 (29,3)	8 (13,1)	25 (21,0)
Diarrhö	8 (13,8)	1 (1,6)	9 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	24 (41,4)	16 (26,2)	40 (33,6)
Arthralgie ⁵⁾	11 (19)	6 (9,8)	17 (14,3)
Schmerzen in den Extremitäten	11 (19)	5 (8,2)	16 (13,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (27,6)	8 (13,1)	24 (20,2)

Studie 302 UE mit Inzidenz ≥ 10 %¹⁾	Vos/Vos N = 58²⁾	Plc/Vos N = 61²⁾	Gesamt N = 119
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (34,5)	12 (19,7)	32 (26,9)
Husten	12 (20,7)	7 (11,5)	19 (16,0)
Oropharyngeale Schmerzen	7 (12,1)	4 (6,6)	11 (9,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (29,3)	8 (13,1)	25 (21,0)
Oherschmerzen ⁵⁾	12 (20,7)	1 (1,6)	13 (10,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (27,6)	8 (13,1)	24 (20,2)
Untersuchungen	12 (20,7)	2 (3,3)	14 (11,8)
Blutdruck erniedrigt	8 (13,8)	2 (3,3)	10 (8,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (10,3)	4 (6,6)	10 (8,4)

¹⁾ Personen mit mehr als einem UE in einer Systemorganklasse wurden nur einmal gezählt im am stärksten aufgetretenen Schweregrad.

²⁾ Die mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt am 02.11.2020 beträgt in der Vos/Vos-Gruppe 841 Tage im Vergleich zur Plc/Vos-Gruppe mit 481 Tagen.

³⁾ Kriterien der Erfassung der „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ unterscheiden sich laut Studienbericht zwischen den Studien 301 und 302, wodurch eine höhere Inzidenz im ersten Jahr gemessen wird. Die konkreten Änderungen an den Kriterien sind im SAP für das UE von besonderem Interesse „Reaktion an der Einstichstelle“ (HLT) beschrieben. Siehe unten: UE von besonderem Interesse.

⁴⁾ Die Diskrepanz kommt durch die Änderung der Erfassung der „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zwischen den Studien 301 und 302 und die unterschiedliche Erfassung der UE in den beiden Studienarmen ab 1. Gabe der Studienmedikation zustande.

⁵⁾ Preferred Terms wurden analog zu Studie 301 als ACH-bezogen identifiziert [6]. Alle Ereignisse dieses Preferred Terms werden im Studienbericht der Grunderkrankung ACH zugeordnet.

Abkürzungen: ACH: Achondroplasie; HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Plc: Placebo; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vos: Vosoritid.

Schwere unerwünschte Ereignisse

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 6 Personen (10,3 %) aus dem Vos/Vos-Studienarm und bei 2 (3,3 %) aus dem Plc/Vos-Studienarm und damit in der Gesamtpopulation bei 8 Personen (6,7 %) auf. Davon erlebten 2 Personen (3,3 %) aus dem Plc/Vos- und 5 (8,6 %) aus dem Vos/Vos-Arm im Studienverlauf ein UE mit dem CTCAE-Schweregrad 3; insgesamt waren es 7 Personen (5,9 %). Es trat ein UE „Appendizitis“ mit CTCAE-Schweregrad 4 im Vos/Vos-Arm auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei 10 Personen (8,4 %) im Verlauf der Studie 302 SUE auf; bei 7 Personen (12,1 %) im Vos/Vos-Studienarm und bei 3 (4,9 %) im Plc/Vos-Studienarm.

Lediglich in der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ traten Ereignisse bei mehr als 5 % in einer Gruppe auf: 3 Personen (5,2 %) im Vos/Vos-Studienarm und 1 (1,6 %) im Plc/Vos-Studienarm waren von einem solchen SUE betroffen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Im Studienverlauf führte kein UE zum Abbruch der Studienmedikation.

UE von besonderem Interesse

Im SAP wurden folgende Ereignisse von besonderem Interesse definiert (Tabelle 13). Die Kriterien der Erfassung der „Reaktion an der Einstichstelle“ wurden zwischen den Studien 301 und 302 angepasst. In Studie 301 wurde jede Reaktion an der Einstichstelle als UE erfasst, unabhängig von der Stärke und Dauer. In Studie 302 wurde die Reaktion nur als UE erfasst, wenn sie mindestens Schweregrad 2 hatte oder die Reaktion von der Untersucherin / vom Untersucher als klinisch signifikant eingestuft wurde. Die Kriterien dafür waren: Die Reaktion an der Einstichstelle (mit Ausnahme von Blutergüssen) hielt > 24 Stunden an, trat neu oder wiederholt nach 24 Stunden an der Stelle der letzten Injektion auf oder es wurde eine veränderte Dauer oder Häufigkeit über eine Zeitspanne beobachtet im Vergleich zu vorherigen Reaktionen an der Einstichstelle.

Tabelle 13: UE von besonderem Interesse in Studie 302, Sicherheitspopulation

Studie 302 UE von besonderem Interesse (Personen mit ≥ 1 Ereignis)¹⁾	Vos/Vos N = 58²⁾ n (%)	Plc/Vos N = 61²⁾ n (%)	Gesamt N = 119 n (%)
Reaktion an der Einstichstelle	49 (84,5)	1 (1,6)	50 (42)
Überempfindlichkeit	19 (32,8)	6 (9,8)	25 (21,0)
Hypotension	10 (17,2)	5 (8,2)	15 (12,6)
Frakturen	1 (1,7)	0	1 (0,8)
Änderung der Herzfrequenz	1 (1,7)	0	1 (0,8)
Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose	0	0	0
Verrutschte Oberschenkelepiphyse	0	0	0
Algorithmische Anaphylaxie ³⁾	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Personen mit mehr als einem UE in einer Kategorie wurden nur einmal gezählt.

²⁾ Die mediane Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt am 02.11.2020 beträgt in der Vos/Vos-Gruppe 841 Tage im Vergleich zur Plc/Vos-Gruppe mit 481 Tagen.

³⁾ Laut Fließtext des Studienberichts erfüllte kein Ereignis der Überempfindlichkeit die NIAID/FAAN-Kriterien für Anaphylaxie. Es wurde keine Angabe für den prädefinierten SMQ identifiziert.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; NIAID/FAAN: National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network; Plc: Placebo; SMQ: Standard MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vos: Vosoritid.

6 Zusammenfassung

Bei Studie 302 handelt es sich um eine laufende, unkontrollierte Extensionsstudie zu der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studie 301. Alle Studienteilnehmenden erhalten täglich die Studienmedikation Vosoritid 15 µg/kg als subkutane Injektion. Das voraussichtliche Ende der Studie ist auf Oktober 2024 [3] datiert.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 02.11.2020 erreichte der ehemalige Placebo-Studienarm mit einer medianen Behandlungsdauer von 481 Tagen im Vergleich zum Vos/Vos-Studienarm mit einer Behandlungsdauer von 841 Tagen mehr als die Hälfte an Behandlungszeit des früheren Vosoritid-Studienarms. Zu Baseline waren die Kinder und Jugendlichen der Plc/Vos-Gruppe erwartungsgemäß älter als die Kinder und Jugendlichen der Vos/Vos-Gruppe. Im altersadjustierten z-Score der Körpergröße zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch in der Wachstumsgeschwindigkeit mit niedrigeren Werten in der Plc/Vos-Gruppe.

Bis zum Datenschnitt traten bei der Mehrzahl der Studienteilnehmenden wesentliche Protokollverletzungen auf. Diese bezogen sich hauptsächlich auf nicht durchgeführte Verfahren aufgrund der Corona-Pandemie. In den Ergebnissen zeigen sich stärker abnehmende Stichprobengrößen mit zunehmendem Verlauf der Studienwochen, als sich durch nicht ausreichende Behandlungsdauern erklären lassen würde. Angaben zum Anteil fehlender Werte aufgrund nicht durchgeführter Verfahren aufgrund der Corona-Pandemie für die jeweiligen Wirksamkeitsendpunkte und inwieweit dies die Annahme eines (völlig) zufälligen Fehlens von Daten begründen könnte, wurden im Studienbericht nicht identifiziert.

Für die Plc/Vos-Gruppe konnten grundsätzlich nur Ergebnisse bis Studienwoche 52 und für die Vos/Vos-Gruppe bis Studienwoche 104 berücksichtigt werden. Zu diesem Zeitpunkt verblieben 61 Personen (100 %) aus der Plc/Vos-Gruppe und 57 (98,0 %) aus der Vos/Vos-Gruppe in Studie 302. In den Ergebnissen lag der Anteil der Stichprobe am Full Analysis Set (FAS) für die Plc/Vos-Gruppe zu Studienwoche 52 zwischen 75 bis 87 %, für die Vos/Vos-Gruppe zu Studienwoche 104 bei 74 bis 83 %. Neben der ohnehin stark limitierten Aussagekraft aufgrund eines fehlenden Kontrollarms stellt der hohe Anteil fehlender Werte bei unklarer Systematik eine zusätzliche Einschränkung für die Aussagekraft der Ergebnisse dar. Vor diesem Hintergrund zeigten sich hinsichtlich des z-Scores der Körpergröße in der Vos/Vos-Gruppe eine numerisch zunehmende Annäherung an den Normwert der US-amerikanischen Referenzpopulation über die Studienwochen 52, 78 und 104. Die Plc/Vos-Gruppe zeigt zu Studienwoche 52 eine ähnliche Veränderung wie die Vos/Vos-Gruppe. In der Wachstumsgeschwindigkeit zeigt sich in der Vos/Vos-Gruppe mit einer mittleren Steigerung um 1,4 cm/Jahr im Vergleich zu Baseline ein konstantes Ergebnis zu den Wochen 52 und 104. Die Plc/Vos-Gruppe erreichte zu Woche 52 ebenfalls eine numerische Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit um 1,8 cm/Jahr im Vergleich zu Baseline. Die unterschiedlichen Baseline-Werte in der Vos/Vos- und Plc/Vos-Gruppe sind zu beachten. Das Verhältnis vom oberen zum unteren Körpersegment veränderte sich im Vergleich zu Baseline in der Vos/Vos- und der Plc/Vos-Gruppe mit jeweils -0,03 zu Woche 52 nur in sehr geringem Ausmaß. In der Vos/Vos-Gruppe zeigten sich darüber hinaus zu Woche 78 Veränderungen im Vergleich zu Baseline um -0,06 und zu Woche 104 um -0,09.

Auswertungen von weiteren Maßen der Körperproportionen und der Lebensqualitätsinstrumente sind im Interim-Studienbericht mit Datenschnitt vom 02.11.2020 nicht enthalten. Im ebenfalls vorliegenden Interim-Studienbericht mit Datenschnitt vom 31.10.2019 lagen für Studienwoche 78 Ergebnisse für 13 Personen aus der Vos/Vos-Gruppe und für 1 Person aus der Plc/Vos-Gruppe vor. Die Ergebnisse konnten daher nicht berücksichtigt werden.

In den Sicherheitsergebnissen waren alle Studienteilnehmenden (100 %) der Vos/Vos-Gruppe und 49 (80 %) in der Plc/Vos-Gruppe von UE jeglichen Schweregrads betroffen. 6 Personen aus der Vos/Vos-Gruppe und 2 aus der Plc/Vos-Gruppe waren von schweren UE und 7 bzw. 3 Personen von SUE betroffen. Kein UE führte zum Abbruch der Studienmedikation. Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund stark unterschiedlicher Behandlungszeiten in den Studienarmen zu interpretieren.

Erwähnenswert erscheint die geänderte Erfassung des UE von besonderem Interesse „Reaktion an der Einstichstelle“ im Vergleich zu Studie 302. Für Studie 302 wurde diese erst mit Schweregrad ≥ 2 oder Einstufung als klinisch signifikant von der Untersucherin / vom Untersucher erfasst. Da diese Änderung anscheinend auch in der Erfassung aller UE angewandt wurde, kann von einer Untererfassung solcher Ereignisse in beiden Studienarmen im Verlauf der Studie 302 ausgegangen werden.

Referenzen

1. **Bender R, Beckmann L.** Limitations of the incidence density ratio as approximation of the hazard ratio. *Trials* 2019;20(1):485.
2. **BioMarin.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Vosoritid, Achondroplasie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 21.02.2019.
3. **BioMarin.** An extension study to evaluate the efficacy and safety of BMN 111 in children with achondroplasia [online]. NCT03424018. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.07.2021. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03424018>.
4. **BioMarin.** A phase 3, open-label long-term extension study to evaluate the safety and efficacy of BMN 111 in children with achondroplasia: BMN 111-302; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
5. **BioMarin.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Vosoritid [unveröffentlicht]. 24.01.2022.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Vosoritid vom 3. Januar 2022 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4127/2020-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-588.pdf.