

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vosoritid (VOXZOGO®)

BioMarin International Ltd.

Modul 4 A

Achondroplasie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	26
4.2 Methodik	52
4.2.1 Fragestellung	52
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	55
4.2.3 Informationsbeschaffung	56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	59
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	60
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	64
4.2.5.3 Meta-Analysen	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	79
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	83
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	109
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	293
4.3.2 Weitere Unterlagen	294
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	294
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	298
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	301
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	534
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	534
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	536
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	569
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	569

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	569
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	570
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	570
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	570
4.6	Referenzliste.....	571
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		581
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		586
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		598
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		609
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		615
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		706

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens von Vosoritid auf Endpunktebene, basierend auf den RCT BMN 111-301 und BMN 111-206	33
Tabelle 4-2: Übersicht über den Langzeit-Behandlungseffekt und Nachhaltigkeit der Behandlungswirkung von Vosoritid aus Erweiterungsstudien (BMN 111-302, 202/205 und 208) sowie vergleichenden Analysen mit externen unbehandelten Kohorten	38
Tabelle 4-3: Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Vosoritid.....	55
Tabelle 4-4: Datenbanken der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
Tabelle 4-5: Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	60
Tabelle 4-6 Übersicht Endpunkte.....	65
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT	96
Tabelle 4-15: Baseline Charakteristika der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT	97
Tabelle 4-16: Baseline Wachstumsmessungen der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT	98
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie BMN 111-206 an Baseline (FAS) – RCT	100
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – RCT	113
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit - RCT.....	115

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT	116
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse - RCT	117
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) - RCT	118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline (Gesamtpopulation, Kohorte 1, 2 und 3) (FAS) - RCT	122
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse – RCT.....	123
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) – RCT	124
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT.....	129
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT	131
Tabelle 4-30: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT	131
Tabelle 4-31: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, (Per Protokoll Population) – RCT.....	132
Tabelle 4-32: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout-Modell (FAS) – RCT	134
Tabelle 4-33: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben – RCT.....	134
Tabelle 4-34: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, Ausschluss von Untersuchungen nach Absetzen der Behandlung mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon – RCT	135
Tabelle 4-35: Analyse der Kovarianz der z-Score Körpergröße in Woche 52 der Studie BMN 111-206 (Gesamt, Kohorte 1, 2 und3) (FAS) – RCT.....	137
Tabelle 4-36: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse – RCT.....	138
Tabelle 4-37: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) – RCT.....	139

Tabelle 4-38: Analyse der Kovarianz des z-Score Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)	143
Tabelle 4-39: Veränderung des z-Score Körpergröße berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301).....	144
Tabelle 4-40: Analyse der Kovarianz des z-Score Körpergröße (bezogen auf eine europäische Achondroplasiekohorte) in Woche 52. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)	144
Tabelle 4-41: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301).....	145
Tabelle 4-42: Analyse der Kovarianz des z-Score Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen	146
Tabelle 4-43: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen	146
Tabelle 4-44: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen	147
Tabelle 4-45: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen	147
Tabelle 4-46: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen	148
Tabelle 4-47: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen	148
Tabelle 4-48: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen.....	149
Tabelle 4-49: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen.....	150
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – RCT	150
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – RCT	152
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline (FAS) – RCT	152
Tabelle 4-53: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, (Per Protokoll Population) – RCT	154

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout Modell (FAS) – RCT	155
Tabelle 4-55: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben – RCT	155
Tabelle 4-56: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Ohne Untersuchungen nach Behandlungsabbruch für die Analysepopulation mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (FAS) – RCT	156
Tabelle 4-57: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206, Analyse der Kovarianz des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörperproportionen in Woche 52 (Gesamt, Kohorte 1, 2 und 3) (FAS) – RCT	159
Tabelle 4-58: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse – RCT	160
Tabelle 4-59: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) – RCT	162
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten – RCT	165
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten – RCT	166
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-301 in Woche 52, ANCOVA (FAS) – RCT	167
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-206 – RCT	170
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – RCT	175
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PedsQL™ – RCT.....	176
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT	177
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT	181
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand PedsQL™ – RCT.....	186
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY – RCT.....	186
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® - RCT.....	187

Tabelle 4-71: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT	188
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT	193
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand QoLISSY® – RCT	198
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL	199
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL – RCT	201
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL – RCT	201
Tabelle 4-77: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-206 anhand ITQoL, Veränderung Woche 52 zu Baseline (Gesamtpopulation, Kohorte 1, 2, und 3), (FAS) – RCT	202
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT	225
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT	226
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit der Studie BMN 111-301 anhand WeeFIM®, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT	226
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit der Studie BMN 111-206 anhand WeeFIM, Veränderung Woche 52 zu Baseline (Gesamtpopulation, Kohorte 1, 2, und 3), (FAS) – RCT	230
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT	235
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT	239
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT	241
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – RCT	244
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT	246
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT	251
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Studie BMN 111-301, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT	254
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse (AESI) der Studie BMN 111-301 nach CTCAE-Grad (Sicherheitspopulation) – RCT	255

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Reaktionen an der Einstichstelle (Sicherheitspopulation) – RCT	257
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Blutdrucksenkung (Sicherheitspopulation) – RCT.....	258
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Hypersensitivität (Sicherheitspopulation) – RCT.....	259
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT	261
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, nach Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – RCT	262
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT	263
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT	266
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Studie BMN 111-206, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT.....	268
Tabelle 4-98: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-301 ...	271
Tabelle 4-99 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-206	273
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BMN 111-301	277
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BMN 111-206	279
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Wirksamkeitsendpunkt für die Studie BMN 111-301.....	284
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsendpunkt für die Studie BMN 111-301.....	285
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Sicherheits-Endpunkt für die Studie BMN 111-301	286
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Wirksamkeitsendpunkt für die Studie BMN 111-206.....	287
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsendpunkt für die Studie BMN 111-206.....	289
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Sicherheits-Endpunkt für die Studie BMN 111-206	290
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	295
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	295

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	296
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	296
Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	297
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	299
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	299
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	300
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	300
Tabelle 4-117: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	302
Tabelle 4-118: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen	303
Tabelle 4-119: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	306
Tabelle 4-120: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	307
Tabelle 4-121: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-122: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....	310
Tabelle 4-123: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen	313
Tabelle 4-124: Demografische Daten an Tag 1 der aktiven Studienmedikation der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	314
Tabelle 4-125: Baseline Charakteristika an Tag 1 der aktiven Studienmedikation der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen	315
Tabelle 4-126: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	315
Tabelle 4-127: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	316
Tabelle 4-128: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen	317
Tabelle 4-129: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen	318
Tabelle 4-130: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen	319
Tabelle 4-131: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-205 (FAS) - Weitere Untersuchungen.....	319

Tabelle 4-132: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-208 (FAS) - Weitere Untersuchungen.....	320
Tabelle 4-133: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-208 (FAS) - Weitere Untersuchungen.....	321
Tabelle 4-134: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-208 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	322
Tabelle 4-135: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	334
Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	334
Tabelle 4-137: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – Weitere Untersuchungen	335
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-302, kumulativ, im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	338
Tabelle 4-139: Zusammenfassung der fehlenden Stehhöhe bei 6-Monats-Studienvisiten: BMN 111-301 (FAS)	346
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der fehlenden 6-Monats-Intervalle für den Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr): BMN 111-301 (FAS).....	347
Tabelle 4-141: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Zusammenfassung der ANCOVA im ersten und zweiten Jahr der Behandlung (FAS, mit Imputation).....	353
Tabelle 4-142: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, ANCOVA, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (ANCOVA) (FAS, mit Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in Studie BMN 111-302)	354
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im ersten 6-Monats-Zeitraum der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen.	355
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen	357
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Kumulative Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	360
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im 6-Monats-Intervall im Zeitverlauf der Studie BMN 111-208, alle Behandelten Patienten (FAS) – Weitere Untersuchungen	364
Tabelle 4-147: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – Weitere Untersuchungen.....	369
Tabelle 4-148: Ergebnisse für z-Score Körpergröße über die Zeit der Studie BMN 111-302 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	371
Tabelle 4-149: Ergebnisse für z-Score Körpergröße (Achondroplasie-Referenz) im Zeitverlauf der Studie BMN 111-302 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	375

Tabelle 4-150: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz (durchschnittliche Statur Kinder) im Monat 24 (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)	378
Tabelle 4-151: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301)	379
Tabelle 4-152: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von Baseline BMN 111-302 mit Baseline-Kovariaten BMN 111-301 (FAS, Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in BMN 111-302)	380
Tabelle 4-153: Übereinstimmungsgüte (Goodness of matching) für die vergleichenden 3-Jahres-Querschnittsanalysen BMN 111-301/302 vs Achondroplasie-Referenz	382
Tabelle 4-154: Demografische Daten der geschlechts- und altersgleichen Vergleichsgruppen zu Baseline und Jahr 3	383
Tabelle 4-155: T-TEST des z-Score Körpergröße zwischen Jahr 37 und Baseline (Querschnittsanalyse): BMN 111-301/302 Vosoritid-Gruppe versus ACH-NH-Kontrollgruppe	384
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den z-Score der Körpergröße über die gesamte Zeit der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorten 1, 2, 3 und 4 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	384
Tabelle 4-157: Ergebnisse für z-Score Körpergröße (Achondroplasie-Referenz) im Zeitverlauf der Studie BMN 111-205 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	389
Tabelle 4-158: Verteilung der Patienten in der Vosoritid-Gruppe nach Kohorte für die vergleichenden 7-Jahres-Querschnittsanalysen zum Zeitpunkt des Datenschnitts	393
Tabelle 4-159: Übereinstimmungsgüte (Goodness of matching) für die vergleichenden 7-Jahres-Querschnittsanalysen BMN 111-202/205 vs Achondroplasie -Referenz	394
Tabelle 4-160: Demografische Daten der geschlechts- und altersgleichen Vergleichsgruppen zu Baseline und Jahr 7	395
Tabelle 4-161: T-TEST des z-Score Körpergröße zwischen Jahr 7 und Baseline (Querschnittsanalyse): BMN 111-202/205 Vosoritid-Gruppe versus ACH-NH-Kontrollgruppe	396
Tabelle 4-162: Ergebnisse für z-Score Körpergröße im Zeitverlauf der Studie BMN 111-208 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	396
Tabelle 4-163: Übersicht über die vergleichenden Analysen und Patientenzahlen im Vosoritidarm und externen Kontrollarmen	401
Tabelle 4-164: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 1 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	402
Tabelle 4-165: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 1 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	403

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 2 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	403
Tabelle 4-167: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 2 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	404
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 3 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	405
Tabelle 4-169: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 3 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	406
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 4 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	407
Tabelle 4-171: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 4 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	407
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße basierend auf unbehandelten Kindern mit ACH Längs- und Querschnittsuntersuchung: — Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen.....	408
Tabelle 4-173: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – Weitere Untersuchungen	410
Tabelle 4-174: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-302 im Laufe der Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	412
Tabelle 4-175: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Monat 12 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24)	416
Tabelle 4-176: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, im Monat 24 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24)	417
Tabelle 4-177: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301).....	418
Tabelle 4-178: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS, Probanden mit einer Bewertung der Steh- und Sitzhöhe in Woche 52 in BMN 111-302).....	419
Tabelle 4-179: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, über die gesamte Zeit der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorten 1, 2, 3 und 4 (FAS) – Weitere Untersuchungen	420

Tabelle 4-180: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten – Weitere Untersuchungen	428
Tabelle 4-181: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-302, Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) – Weitere Untersuchungen	429
Tabelle 4-182: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen	432
Tabelle 4-183: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenzlänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen	435
Tabelle 4-184: Ergebnisse für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	438
Tabelle 4-185: Ergebnisse für Verhältnis Oberarmlänge zu Unterarmlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen	441
Tabelle 4-186: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- und Fersenzlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen	442
Tabelle 4-187: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen	443
Tabelle 4-188: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zur Größe: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen	443
Tabelle 4-189: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	445
Tabelle 4-190: Ergebnisse für die Oberarmlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	445
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen	446
Tabelle 4-192: Ergebnisse für das Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen	447
Tabelle 4-193: Ergebnisse für die untere Körperlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen	447

Tabelle 4-194: Ergebnisse für die Oberschenkellänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen	448
Tabelle 4-195: Ergebnisse für die Länge vom Knie bis zur Ferse im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	448
Tabelle 4-196: Ergebnisse für die Tibialänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	449
Tabelle 4-197: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen	450
Tabelle 4-198: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	450
Tabelle 4-199: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-208 – RCT	451
Tabelle 4-200: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – Weitere Untersuchungen.....	461
Tabelle 4-201: Summenstatistik von z-Score Körpergröße zu Baseline und Jahr 3	464
Tabelle 4-202: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® – Weitere Untersuchungen	466
Tabelle 4-203: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® – Weitere Untersuchungen.....	471
Tabelle 4-204: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen.....	473
Tabelle 4-205: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse – Sicherheitspopulation – Weitere Untersuchungen	482
Tabelle 4-206: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, nach höchstem CTCAE-Grad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen.....	483
Tabelle 4-207: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 10\%$ der Probanden auftraten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse – Weitere Untersuchungen.....	484
Tabelle 4-208: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 10\%$ der Probanden insgesamt berichtet wurden, nach bevorzugtem Begriff – Weitere Untersuchungen.....	485
Tabelle 4-209: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 1 – Weitere Untersuchungen	486
Tabelle 4-210: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 2 – Weitere Untersuchungen	487

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 3 – Weitere Untersuchungen	489
Tabelle 4-212: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 4 – Weitere Untersuchungen	490
Tabelle 4-213: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse der Studie BMN 111-302 – RCT	491
Tabelle 4-214: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	492
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Kohorte), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	493
Tabelle 4-216: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate; nach Dosis), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	493
Tabelle 4-217: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen.....	494
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen.....	495
Tabelle 4-219: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	495
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	496
Tabelle 4-221: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	496
Tabelle 4-222: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	497
Tabelle 4-223: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	498
Tabelle 4-224: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	499

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	502
Tabelle 4-226: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	503
Tabelle 4-227: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Expositionsadjustierte Raten, nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen.....	504
Tabelle 4-228: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Grad 3 Schweregrad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen ...	506
Tabelle 4-229: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	508
Tabelle 4-230: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	509
Tabelle 4-231: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse, Gesamtraten, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	513
Tabelle 4-232: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse: Blutdruckabfall, nach Preferred Term, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	515
Tabelle 4-233: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	517
Tabelle 4-234: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, nach Schweregrad (NCI CTCAE Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen.	519
Tabelle 4-235: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	521
Tabelle 4-236: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	524
Tabelle 4-237: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse, Gesamtraten, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen	527
Tabelle 4-238: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-205.	529
Tabelle 4-239: Übersicht des Zusatznutzens von Vosoritid auf Endpunktebene, basierend auf den RCT BMN 111-301 und BMN 111-206	538

Tabelle 4-240: Übersicht über den Langzeit-Behandlungseffekt und Nachhaltigkeit der Behandlungswirkung von Vosoritid aus Erweiterungsstudien (BMN 111-302, 202/205 und 208) sowie vergleichenden Analysen mit externen unbehandelten Kohorten	542
Tabelle 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	569
Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-301 (NCT03197766, EudraCT 2015-003836-11).....	616
Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-302 (NCT03424018, EudraCT 2017-002404-28).....	630
Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-202 (NCT02055157, EudraCT 2013-004137-32).....	643
Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-205 (NCT02724228, EudraCT 2015-004004-30).....	663
Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-206 (NCT03583697), EudraCT 2016-003826-18).....	679
Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-301.....	707
Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-302.....	718
Tabelle 4-249 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-202.....	727
Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206.....	733
Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206.....	739
Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-208.....	749

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 4-2: Studiendesign BMN 111-206	106
Abbildung 4-3: Box Plot von Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT	120
Abbildung 4-4: Box Plot Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline in Woche 52 (95% KI) (FAS - randomisiert) (Studie BMN 111-206) – RCT	127
Abbildung 4-5: Wachstum bei Achondroplasie.	128
Abbildung 4-6: Box Plot z-Score Körpergröße Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline in Woche 52 (95% KI) (FAS - randomisiert) (Studie BMN 111-206) – RCT	142
Abbildung 4-7: Veränderung des Verhältnisses des Ober- zu Unterkörpersegments über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT	158
Abbildung 4-8: Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% KI) des Ober- zu Unterkörpersegments in Woche 52 (FAS – randomisiert) (Studie BMN 111-206) – RCT... ..	164
Abbildung 4-9: Box-Plot der Körperproportionsverhältnisse in Woche 52 (FAS) (Studie BMN 111-301) - RCT	169
Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	304
Abbildung 4-11: Studiendesign der Studie BMN 111-302	324
Abbildung 4-12: Studiendesign der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	328
Abbildung 4-13: Studiendesign der Studie BMN 111-206 und BMN 111-208	332
Abbildung 4-14: Box-Plot des 12-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-302) nach der ersten Dosis von Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen	341
Abbildung 4-15: Zwei-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302	342
Abbildung 4-16: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (beobachtet) (FAS, BMN 111-301) .	349
Abbildung 4-17: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (imputiert): (FAS, Studie BMN 111-301)	350
Abbildung 4-18: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (beobachtet) (FAS, Studie BMN 111-301)	351
Abbildung 4-19: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (imputiert) (FAS, Studie BMN 111-301)	351
Abbildung 4-20: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+/- SE), in 6-Monats-Intervallen im Zeitverlauf (FAS, Studie BMN 111-301 mit mindestens 12 Monaten Nachbeobachtung in Studie BMN 111-901)	352

Abbildung 4-21: Punktdiagramm der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei Baseline und 6 Monate nach Behandlung nach Kohorte (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen	356
Abbildung 4-22: Mittlere Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen	359
Abbildung 4-23: Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf nach Kohorte (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen.....	362
Abbildung 4-24: Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit nach Gesamtbevölkerung (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen	363
Abbildung 4-25: Box-Plot des 6-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-206/208) ≥ 24 bis < 60 Monate, alle behandelten Probanden (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	367
Abbildung 4-26: Box-Plot des 6-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-206/208) ≥ 60 Monate, alle behandelten Probanden (FAS) – Weitere Untersuchungen.....	368
Abbildung 4-27: Mittlerer (\pm SD) z-Score Körpergröße über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	374
Abbildung 4-28: Mittlerer (\pm SD) z-Score Körpergröße über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen	388
Abbildung 4-29: Mittlere (\pm SD) Veränderung des z-Scores im Laufe der Zeit nach Ausgangsaltersgruppe – Alle Behandelten (FAS) (Studie BMN 111-208) – RCT	400
Abbildung 4-30: Mittleres (\pm SD) Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen.....	415
Abbildung 4-31: Mittleres (\pm SD) Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen.....	424
Abbildung 4-32: Mittleres (\pm SD) Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment im Zeitverlauf nach Ausgangsaltersgruppe – Alle Behandelten (FAS) (Studie BMN 111-208) – RCT	427
Abbildung 4-33: Box-Plot des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	431
Abbildung 4-34: Box-Plot des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	432
Abbildung 4-35: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	434
Abbildung 4-36: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	435

Abbildung 4-37: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenlänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	437
Abbildung 4-38: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenlänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen.....	438
Abbildung 4-39: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Tibiallänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	440
Abbildung 4-40: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Tibiallänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	441
Abbildung 4-41: Balkendiagramm des selbstberichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	463
Abbildung 4-42: Balkendiagramm des Eltern-berichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 302) – Weitere Untersuchungen.....	463
Abbildung 4-43: Balkendiagramm der von den Betreuern berichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	468
Abbildung 4-44: Balkendiagramm der selbstberichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen	469
Abbildung 4-45: Balkendiagramm der funktionalen Unabhängigkeitsmessung für Kinder (WeeFIM®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen.....	473
Abbildung 4-46: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen	530
Abbildung 4-47: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des z-Scores der Körpergröße gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111- 202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen.....	531
Abbildung 4-48: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen	532
Abbildung 4-49: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-301	629
Abbildung 4-50: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-302	642
Abbildung 4-51: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-202	662
Abbildung 4-52: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-205	678
Abbildung 4-53: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-206	695
Abbildung 4-54: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-208	705

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACH	Achondroplasie
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Life)
AGV	Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (Annualized Growth Velocity)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianz-Analyse (analysis of covariance)
BMI	Body mass index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (USA)
CONSORT	Konsolidierte Standards für die Berichterstattung über Studien (Consolidated Standards of Reporting Trials)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Ausschuss zur Überwachung der Daten (data monitoring committee)
eCRF	Elektronisches Formular für Fallberichte (electronic case report form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency)
EOI	Ereignisse von Interesse (Events of interest)
EOSI	Ereignisse von besonderem Interesse (Events of special interest)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
FAH	Final adult hight (Erwachsenengröße)
FAS	Vollständiger Analysesatz (Full Analyses Set)
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related Quality of Life)
ICTRP	Internationale Registerplattform für klinische Studien (International Clinical Trials Registry Platform)
ITT	Absicht zu behandeln (intention to treat)

ITQoL	Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (Infant Toddler Quality of Life)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Zuletzt beobachtet übertragen (last observed carried forward)
LQ	Lebensqualität
LS	Kleinstes-Quadrat (least-square)
MAR	Willkürliches Fehlen (missing at random)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMRM	Modell mit gemischtem Effekt Wiederholung der Messung (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MTC	Vergleich der gemischten Behandlung (Mixed Treatment Comparison)
NA	Nicht anwendbar
NFAH	Nahezu endgültige Erwachsenengröße (near final adult height)
NH	Natürlicher Verlauf (natural history)
PedsQL	Pädiatrisches Inventar zur Lebensqualität (Pediatric Quality of Life Inventory)
PT	Bevorzugte Begriffe nach MedDRA (Preferred Terms nach MedDRA)
QoLISSY	Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (Quality of Life in Short Stature Youth)
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SAP	Statistischer Analyse Plan (statistical analyses plan)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogat-Schwellenwerteffekte (surrogate threshold effects)
STROBE	Verbesserung der Berichterstattung über Beobachtungsstudien in der Epidemiologie (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)
SUE	Schwerwiegendes UE

TREND	Transparente Berichterstattung über Evaluierungen mit nicht-randomisiertem Design (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design)
UE	Unerwünschtes Ereignis
WeeFIM	Pädiatrische Messung der funktionalen Unabhängigkeit II (Pediatric Functional Independence Measure II)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Hintergrund

Achondroplasie (ACH) ist eine schwerwiegende, langsam fortschreitende, seltene Erkrankung, die sich durch disproportionales Skelettwachstum auszeichnet. Vosoritid stellt die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit Achondroplasie dar. Vosoritid ist ein modifiziertes Analogon des natürlich vorkommenden humanen, natriuretischen Peptids vom C-Typ und ist die erste kausale Behandlung, die die verlangsamte endochondrale Knochenbildung stimuliert.

Bei Achondroplasie handelt es sich um ein seltenes Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [1]. Die Europäische Kommission erteilte Vosoritid am 24. Januar 2013 den Status als Orphan Medicinal Product (EU/3/12/1094) [2], und dieser Status wurde im Rahmen der Zulassung bestätigt [3]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 26. August 2021 vergeben wurde, als belegt [4, 5]. Eine Nutzenbewertung von Vosoritid als Orphan Drug wurde am 18. März 2022 abgeschlossen. Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro nach 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V am 1. Dezember 2022 wurde jedoch die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens für VOXZOGO® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksam. Der G-BA hat deshalb am 2. Februar 2023 zur Einreichung eines vollständigen Dossiers nach 5. Kapitel §11 der Verfahrensordnung aufgefordert.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens einer täglichen subkutanen Injektion von Vosoritid (BMN 111; VOXZOGO®) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (repräsentiert durch Placebo) in der Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden. [6, 7].

Patientenrelevante Endpunkte aus der Kategorie Morbidität sind Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; Annualized Growth Velocity), z-Score Körpergröße (für das Alter und Geschlecht adjustiert), Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionenverhältnis der Extremitäten, die auf anthropometrischen Messungen der Körpermaße, Größe und Form basieren und als Veränderung im Vergleich zu Baseline ausgewertet werden. Des Weiteren wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales, Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) Questionnaire und Infant Toddler Quality of Life™ (ITQOL) Questionnaire untersucht, ergänzt durch die Funktionelle Selbständigkeit anhand des Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier Daten der beiden pivotalen, 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Multicenter-Studien BMN 111-301 der Phase 3 (mit teilnehmenden Kindern im Alter von 5 bis 18) und BMN 111-206 der Phase 2 (mit teilnehmenden Kindern im Alter von 0 bis <5 Jahren) herangezogen. In Studie BMN 111-206 wurden die Studienteilnehmer in drei Alterskohorten eingeteilt, darunter die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate.

Zusätzlich zu diesen zwei randomisierten vergleichenden Studien umfasst das Studienprogramm eine vorausgehende prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901) sowie vier Langzeitbeobachtungen. Dies sind die Studien BMN 111-302, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-301, und die Studie BMN 111-208, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-206 sowie die Studie BMN 111-202, eine offene, sequenzielle, multizentrische Phase-2-Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie und deren Erweiterungsstudie BMN 111-205. Diese vier Studien haben zwar ein offenes Studiendesign, die lange Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 8 Jahren ermöglicht jedoch Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Vosoritid bei Kindern mit Achondroplasie. Zusätzlich wurden vergleichende Analysen der Langzeitbeobachtungen über 3 (BMN 111-302), über 4 (BMN 111-208) bzw über 7 Jahre (BMN 111-205) mit einer externen Kohorte durchgeführt.

Zur Identifizierung aller relevanten Studien wurde eine systematische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern und Studiendatenbanken, auf der Website des G-BA, dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) und Veröffentlichungen von Konferenzen durchgeführt. Falls vorhanden wurden jeweils bevorzugt die klinischen Studienberichte verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion relevanter randomisierter und nicht randomisierter Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vosoritid wurden die in Tabelle 4-3 aufgeführten Kriterien festgelegt.

Patientenpopulation - entsprechend dem Anwendungsgebiet von Vosoritid und gemäß der Zulassung und Fachinformation, d.h. Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte durch geeignete Gentests bestätigt werden [6].

Intervention - Studien die eine tägliche subkutane Injektion von Vosoritid entsprechend der Zulassung untersuchen. Gemäß Fachinformation hängt die zu verabreichende Menge von Vosoritid vom Körpergewicht des Patienten und der Vosoritid-Konzentration ab. Die zu bewertende Intervention ist die einmal tägliche subkutane Injektion von 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Vosoritid [6].

Endpunkte - Studien mit einem Endpunkt zu mindestens einer der folgenden Kategorien: Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse wurden die Verzerrungsaspekte für jede der eingeschlossenen Studien bewertet; für die zentralen randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) BMN 111-301 und BMN 111-206 sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene überprüft; für die offenen Studien (BMN 111-302, BMN 111-202/205, BMN 111-208) wurden ausschließlich auf Endpunktebene einzelne Aspekte überprüft, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten.

Die prospektiv definierten primären und sekundären Endpunkte wurden patientenrelevanten Endpunkten wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität zugeordnet. Die Endpunktkategorie Mortalität ist in dieser Indikation nicht relevant; Todesfälle wurden durch unerwünschte Ereignisse erfasst. Der primäre Endpunkt der Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 war die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) verglichen mit Baseline; die primären Endpunkte der Studien BMN 111-206 und BMN 111-208 waren z-Score-Körpergröße und Unerwünschte Ereignisse; AGV war in den Studien BMN 111-206 und BMN 111-208 sowie in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 ein sekundärer Endpunkt.

Die altersadjustierte Wachstumsrate in der vorliegenden Operationalisierung ist ein geeigneter Messwert für das Wohlergehen der Patienten, da Minderwuchs und die damit ursächlich einhergehenden physischen Deformationen einen patientenrelevanten Morbiditätsparameter darstellen, was bereits in einigen Nutzenbewertungsverfahren zu Behandlungen von Skelettdysplasien bestätigt wurde. Der anerkannte patientenrelevante Endpunkt z-Score Körpergröße wurde im Vergleich zur Baseline im Rahmen der standardisierten anthropometrischen Messungen ermittelt, welche in jeder Studie gleich durchgeführt wurden. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von $-2,0$ oder mehr Standardabweichungen (SDS) unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht.

Die Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und das Verhältnis der Körperproportionen der Extremitäten sind geeignet, disproportionales Wachstum sowohl gegenüber der Norm als auch zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe quantitativ darzustellen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist generell als patientenrelevanter Endpunkt etabliert und von IQWiG und G-BA als solcher anerkannt. Achondroplasie ist eine Krankheit, die lebenslange Beeinträchtigungen sowohl in der Lebensqualität als auch den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) mit sich bringt. In der Zulassungsstudie BMN 111-301 wurde die Lebensqualität mit dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM 4.0) und Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY[®]) Questionnaire erhoben. In der Studie BMN 111-206 mit Kindern von 0 bis <5 Jahren wurde die Lebensqualität mittels dem Infant Toddler Quality of Life (ITQOL) Questionnaire erhoben. Mittel- bis langfristiges Ziel einer Vosoritid-Behandlung ist eine Verbesserung der Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens, allerdings sind

im Rahmen der aus ethischen Gründen auf ein Jahr begrenzten Zulassungsstudien noch keine signifikanten Veränderungen zu erwarten. Weiterhin stellen die Funktionelle Unabhängigkeit in der Selbstversorgung, Mobilität, Kognition und Sprache weitere wichtige Funktionen im Alltag dar. Hierfür wurde die Funktionelle Unabhängigkeit mit dem Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM[®]) erhoben.

Die zwei einjährigen pivotalen randomisierten Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 mit höchster Evidenzstufe werden ergänzt durch die weiteren teils zulassungsrelevanten Studien zu Vosoritid (Studien BMN 111-302, BMN 111-202 und BMN 111-205, BMN 111-208) mit überwiegend offenem Design, was die Beobachtung einer Behandlung über einen längeren Zeitraum und damit Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Vosoritid bei Kindern mit Achondroplasie ermöglichte. Zusätzlich werden Langzeitanalysen der Studien BMN 301/302 unter Verwendung von 3 Jahres-Nachbeobachtungsdaten sowie der Studien BMN 111-202/205 unter Verwendung von 7-Jahres-Nachbeobachtungsdaten und der Studien BMN 206/208 mit 4 Jahres-Längs- und Querschnittsanalysen im Vergleich zu mehreren, unabhängigen, natürlichen Verlaufsdaten (unbehandelte externe Kontrollen) untermauert. Dieser Vergleich von Daten des natürlichen Verlaufs mit solchen eines hohen Evidenzgrades aus initial randomisierten, placebokontrollierten Studie erfolgte, da während der Machbarkeitsbewertung der Zulassungsstudie BMN 111-301 seitens der Prüferärzte, Gesundheitsbehörden und der Familien erhebliche Bedenken in Bezug auf eine Verlängerung der einjährigen Placeboperiode geäußert wurden. Die Verwendung von Daten aus Studien niedrigerer Evidenzstufen ist daher in diesem Kontext gerechtfertigt.

Weiterhin wurden die mit dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM 4.0) und Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY[®]) in den Studien BMN 301/302 erhobenen Daten zur Lebensqualität nach 3 Jahren auch auf Item-Ebene analysiert.

Das Studiendesign der Zulassungsstudie BMN 111-301 und deren noch andauernde Verlängerung BMN 111-302 umfasst auch eine einleitende prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901) und ermöglicht eine erweiterte Bewertung und Baseline-Erhebung. Ebenso ermöglichte sie einen Vergleich der Vosoritid-Behandlung (52 Wochen BMN 111-301 + 52 Wochen 302) mit einer Längsschnittbeobachtung über 2 Jahre bei unbehandelten Kindern unter Verwendung von prospektiv erhobenen 1-Jahres-Beobachtungsdaten der Studie BMN 111-901 ergänzt durch 52 Wochen Placebo-Behandlung in BMN 111-301.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber der zVT sind auf Endpunktebene in Tabelle 4-1 für die randomisierten Studien und in Tabelle 4-2 für die Langzeit-Erweiterungsstudien und vergleichenden Analysen mit externen Kontrollen zusammengefasst.

Ergebnisse aus RCT

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

In Studie BMN 111-301 (5 bis < 18Jahre) betrug die LS Mean Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 im Vergleich zu Baseline 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 statistisch hochsignifikanter 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 standardisierte Mittelwertdifferenz (95%KI) liegt mit 1,62 (1,20; 2,03) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit ist der Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant. Alle Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen deckten sich mit den Ergebnissen und waren statistisch signifikant zu Gunsten von Vosoritid.

Die Ergebnisse für 2 bis < 5 Jahre alte Kinder aus der Studie BMN 111-206 (randomisierte FAS Population) zeigten eine numerische Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 in der Gesamtpopulation von etwa 0,8 cm/Jahr in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo. In der für diese Indikation relevanten Kohorte 1 betrug die LS Mean Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 im Vergleich zu Baseline 0,89 cm/Jahr (95% KI: 0,23; 1,55) in der Placebo-Gruppe und 1,99 cm/Jahr (95% KI: 1,31; 2,67) in der Vosoritid-Gruppe. Damit ergibt sich ein Unterschied von 1,10 cm/Jahr (95% KI: 0,13; 2,17) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0276 und damit ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Vosoritid. Die Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen bestätigten ebenfalls diese Ergebnisse.

z-Score Körpergröße

In Studie BMN 111-301 betrug die LS Mean Veränderung des z-Score Körpergröße von Baseline bis Woche 52 -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 von 0,28 SD (95% KI: 0,17, 0,39; $p < 0,0001$) war statistisch hoch signifikant zugunsten von Vosoritid. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (95% KI) liegt mit 0,96 (0,57; 1,34) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist. Ebenso war die standardisierte Mittelwertdifferenz in der Per Protokoll Population statistisch hochsignifikant und klinisch relevant (0,95; 95% KI 0,56; 1,35). Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigten dieses relevante und hochsignifikante Ergebnis für den patientenrelevanten Endpunkt z-Score Körpergröße, dem in der Achondroplasie eine besondere Bedeutung zukommt.

In der Studie BMN 111-206 zeigte sich für den z-Score Körpergröße in Woche 52 eine numerische Verbesserung von 0,25 SD in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation. In der für diese Indikation relevanten Kohorte 1 betrug die LS Mean Veränderung des z-Scores Körpergröße in Woche 52 im Vergleich zu Baseline -0,06 (95% KI: -0,28; 0,16) in der Placebo-Gruppe und 0,27 (95% KI: 0,04; 0,50) in der Vosoritid-Gruppe.

Damit ergibt sich ein Unterschied von 0,33 (95% KI: 0,00; 0,67) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0510 zu Gunsten von Vosoritid. Die Analyse weiterer Populationen (FAS, Per Protokoll) sowie die Sensitivitäts- und ergänzende Analysen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Die Ergebnisse ergaben nach einem Jahr Behandlung für das gesamte Anwendungsgebiet ab dem zweiten Lebensjahr keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bzw. keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment. Dieses klinisch relevante Ergebnis zeigt, dass die beobachtete Wachstumszunahme sowohl an der Wirbelsäule plus Kopf als auch an den unteren Gliedmaßen proportional erfolgte.

Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

Das Verhältnis der Körperproportionen, einschließlich Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Fersenlänge, Oberschenkel- zu Tibialänge und Armspannweite zu Stehhöhe, war in beiden Behandlungsarmen sowohl in Studie BMN 111-301 als auch in Studie BMN 111-206 in Woche 52 vergleichbar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Körperproportionsverhältnissen zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine Verschlechterung der Proportionen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQLTM

In Studie BMN 111-301 wurde jeweils in der Eltern- und Selbstberichtsversion nach 52 Wochen Behandlung kein deutlicher Unterschied in der Veränderung der Lebensqualität zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe im Vergleich zu Baseline festgestellt. In der Selbstberichtsversion betrug die Differenz des Gesamt-Summen-Scores 3,46 (95%KI -4,26; 11,19; $p=0,3726$), in der Elternversion -1,17 (95% KI -6,84; 4,51); $p=0,6838$). Insgesamt lässt sich nach einem Jahr Behandlung kein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®

In der Studie BMN 111-301 wurde in der Elternversion in Woche 52 kein Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe in den jeweiligen QoLISSY®-Domänen beobachtet (Gesamt-Score Differenz: -3,12, 95% KI: -8,59; 2,35; $p=0,2605$). Bei den selbstberichteten QoLISSY®-Scores wurde kein deutlicher Unterschied zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet (Gesamt-Score Differenz: 5,22, 95% KI: -3,70; 14,15; $p=0,2461$). Insgesamt lässt sich nach einem Jahr Behandlung kein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL

In der Studie BMN 111-206 stieg der mittlere Wert des Scores Allgemeine Gesundheit für die in dieser Indikation relevanten Kohorte 1 in der Vosoritid-Gruppe von 82,67 (SD: 17,71) zu Baseline auf 88,33 (SD: 14,97) bis Woche 52 an. Der Aufwärtstrend war im Vergleich zur

Placebogruppe jedoch nicht signifikant (Differenz: 1.67, 95% KI -12,92, 16,25, $p=0,8149$). Ebenso war eine Verbesserung in der Domäne Körperliche Fähigkeiten zu beobachten (13,39, KI -1,19, 27,96, $p=0,0695$). Die Ergebnisse zeigen einen Trend zur Verbesserung, sind jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße mit Vorsicht zu interpretieren. Ebenso kann die Heterogenität der Entwicklungsstadien und des Alters die Variabilität der Werte innerhalb und zwischen den Kohorten beeinflussen.

Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®

Bei Beginn der Studie BMN 111-301 waren die WeeFIM®-Scores zur Funktionellen Selbständigkeit in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und die mittleren Werte lagen nahe an der maximal möglichen Punktzahl. In Woche 52 betrug die Differenz im Gesamtscore 0,45 zugunsten von Vosoritid, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (95% KI -2,95, 3,85; $p=0,7936$). Ebenso konnte in den Domänen kein signifikanter Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet werden. Insgesamt lässt sich anhand der Daten keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb von 52 Wochen ableiten.

In der für die Indikation relevanten Kohorte 1 der Studie BMN 111-206 betrug die Differenz im Gesamtscore 1,05 zugunsten von Vosoritid, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (95% KI -10,51, 12,62; $p=0,8533$). Im Bereich Mobilität zeigte sich anhand des WeeFIM-II-Mobilitätsscores bis Woche 52 ein leichter Aufwärtstrend in beiden Gruppen (Vosoritid: 22,9 SD: 7,2; Placebo: 24,9 SD: 5,6; Differenz der Veränderung: 1,65; 95% KI -2,02, 5,32; $p=0,3640$). Auch in der Unabhängigkeit bei der Selbstversorgung zeigte sich bis Woche 52 ein Aufwärtstrend (Placebo: 32,6 SD: 10,4; Vosoritid: 28,1 SD: 12,7; Differenz der Veränderung: -0,63; 95% KI -5,89, 4,64; $p=0,8084$). Insgesamt lässt sich anhand der Daten keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb von 52 Wochen ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der Gesamtraten aller UE zeigen beide Behandlungsarme in beiden Studien vergleichbare Ergebnisse, ebenso wie bei den UE und schwerwiegenden UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten, den schweren UE und den UE, die zum Tod führten. Für UE ‚Reaktion an der Injektionsstelle‘ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vosoritid sowohl in Studie BMN 111-301 für die Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre (RR: 1,54 (1,14; 2,09); $p=0,0053$) als auch in Studie BMN 111-206 für die Altersgruppe 0 bis < 5 Jahre (RR: 1,95 (1,25; 3,04); $p=0,0034$). Außerdem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das UE ‚Rötung der Injektionsstelle‘ in Studie BMN 111-206 (RR: 1,89 (1,20; 2,96); $p=0,0056$), jedoch nicht in Studie BMN 111-301 und dem UE ‚Schwellung der Injektionsstelle‘ in Studie BMN 111-301 (RR: 3,90 (1,71; 8,89); $p=0,0012$), jedoch nicht in Studie BMN 111-206. Für keines der anderen UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Studienteilnehmer in einem der Studienarme auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen mild (Grad 1), nicht schwerwiegend und vorübergehend und kein Proband brach die Behandlung oder Studie aufgrund einer solchen Reaktion ab.

UE von besonderem Interesse

Es traten weder avaskuläre Nekrosen oder Frakturen noch eine Epiphysenlösung des Femurkopfes oder Änderung der Herzfrequenz auf. Bei Blutdruckabfall zeigten beide Studien in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Ergebnisse. Mehr Patienten in der Vosoritid-Gruppe der Studie BMN 111-301 (5 bis < 18 Jahre) hatten ein UE, das unter Hypersensitivität (SMQ, enger Begriff) fällt (RR: 2,32 (1,03; 5,24); p=0,0422). Urticaria an der Injektionsstelle zählte zu den häufigsten derartigen UE. Alle waren milder Natur. In der Studie BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Hypersensitivität (SMQ). Reaktionen an der Injektionsstelle gehörten ebenfalls zu den UE von besonderem Interesse und waren statistisch signifikant unterschiedlich in der Studie BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) (RR: 1,62 (1,14; 2,29); p=0,0065), jedoch nicht in der Studie BMN 111-301 der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre.

Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens von Vosoritid auf Endpunktebene, basierend auf den RCT BMN 111-301 und BMN 111-206

Endpunkt	Intervention vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst	
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)		
Morbidität		
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: 1,62 (1,20; 2,03)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,88 (0,10; 1,65)	
z-Score Körpergröße		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: 0,96 (0,57; 1,34)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,83 (0,00; 1,65)	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: -0,13 (-0,49; 0,24)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: -0,31 (-1,07; 0,45)	
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten		
Verhältnis Oberarmlänge zu Unterarmlänge		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: -0,11 (-0,48; 0,26)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: -0,39 (-1,14; 0,36)	
Verhältnis Oberschenkelänge zu Knie- bis Ferslänge		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	SMD: -0,11 (-0,47; 0,26)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,26 (-0,48; 1,00)	
Verhältnis Oberschenkelänge zu Schienbeinlänge (Tibia)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	SMD: -0,24 (-0,61; 0,12)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,02 (-0,72; 0,75)	
Verhältnis Armspannweite zu Stehhöhe		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	SMD: -0,29 (-0,66; 0,08)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: -0,20 (-0,96; 0,57)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL (Eltern-berichtet)		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: -0,08 (-0,45; 0,29)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
PedsQL (selbst-berichtet)		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: 0,24 (-0,29; 0,76)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
QoLISSY (Eltern-berichtet)		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: -0,21 (-0,57; 0,16)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
QoLISSY (selbst-berichtet)		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: 0,30 (-0,21; 0,81)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
ITQoL		
Allgemeine Gesundheit		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Nicht erhoben	
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Hedges'g: 0,09 (-0,71; 0,89)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperliche Fähigkeiten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Nicht erhoben	
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Hedges'g: 0,71 (-0,06; 0,147)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
WeeFIM		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: 0,05 (-0,32; 0,42)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Hedges'g: 0,07 (-0,66; 0,80)	
Unerwünschte Ereignisse		
Jegliche UE		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,00 (0,95; 1,05); p=0,9906	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	
UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	
Schwerwiegende UE (SUE)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 0,76 (0,18; 3,26); p=0,7147	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,37 (0,10; 1,38); p=0,1386	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
SUE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
Schwere UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,02 (0,21; 4,84); p=0,9834	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,50 (0,09; 2,80); p=0,4271	
UE, die zum Tod führten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
UE nach SOC und PT bei >10% der Studienteilnehmer in einem Studienarm^b		
Reaktion an der Injektionsstelle		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,54 (1,14; 2,09); p=0,0053	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,95 (1,25; 3,04); p=0,0034	
Rötung der Injektionsstelle		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,04 (0,81; 1,34); p=0,7470	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,89 (1,20; 2,96); p=0,0056	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
Schwellung der Injektionsstelle		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 3,90 (1,71; 8,89); p=0,0012	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 2,98 (0,68; 13,08); p=0,1487	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
Für keines der anderen UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Studienteilnehmer in einem der Studienarme auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen		Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
UE von besonderem Interesse^c		
Reaktionen an der Injektionsstelle^d		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,04 (0,88; 1,22); p=0,6534	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,62 (1,14; 2,29); p=0,0065	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
Blutdruckabfall		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 2,71 (0,76; 9,73); p=0,1262	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,74 (0,11; 5,00); p=0,7612	
Änderung der Herzfrequenz		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
Hypersensitivität (enger Umfang)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 2,32 (1,03; 5,24); p=0,0422	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil

BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,15 (0,63; 2,11); p=0,6504	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
Avaskuläre Nekrosen		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
Epiphysenlösung des Femurkopfs		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
Frakturen		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: NA (NA, NA)	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,74 (0,05; 11,45); p=0,8322	
Algorithmische Anaphylaxie SMQ		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
ITQoL, Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (Infant Toddler Quality of Life); NA, nicht anwendbar; NCI CTCAE, National Cancer Institute-Common terminology criteria for adverse events; PedsQL, Pädiatrisches Inventar zur Lebensqualität (Pediatric Quality of Life Inventory); PT, Preferred Term; QoLISSY, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (Quality of Life in Short Stature Youth); RR, Relative Risk; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ, Standardised MedDRA Queries; SOC, System Organ Class; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE, Unerwünschtes Ereignis; WeeFIM, Pädiatrische Messung der funktionalen Unabhängigkeit II (Pediatric Functional Independence Measure II)		
^a Die Sicherheitspopulation in Studie BMN 111-206 umfasste alle drei Altersgruppen (0 bis <6 Monate, ≥6 bis <24 Monate, ≥24 bis <60 Monate), während für das vorliegende Anwendungsgebiet nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate relevant ist		
^b Für die Kategorie ‚UE nach SOC und PT bei >10% der Studienteilnehmer in einem Studienarm‘ sind nur die Ereignisse dargestellt, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht.		
^c Für die Kategorie ‚UE von besonderem Interesse‘ wurden alle Ereignisse unabhängig von der statistischen Signifikanz eines Behandlungsunterschieds dargestellt		
^d Das UE von besonderem Interesse ‚Reaktionen an der Injektionsstelle‘ besteht aus mehr als einem UE-Begriff. Dies erklärt mögliche Unterschiede gegenüber ‚UE nach SOC und PT bei >10%‘, wobei der Preferred Term für ‚Reaktionen an der Injektionsstelle‘ nur aus diesem Begriff besteht.		

Weitere Untersuchungen

Anhand der umfangreichen Langzeitdaten sowie der vergleichenden Analysen mit unbehandelten externen Kontrollen zeigte sich, dass die Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit aufgrund der Vosoritidbehandlung über 2, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahre erhalten blieb.

Der klinisch relevante Vorteil der Vosoritidbehandlung ließ sich ebenfalls für den Endpunkt z-Score zeigen. Die drei Langzeit-Erweiterungsstudien sowie zwei vergleichende Analysen mit unbehandelten externen Kontrollen bestätigten, dass diese positive Wirkung von Vosoritid über 2, 3, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahre erhalten blieb.

Die drei Langzeit-Erweiterungsstudien sowie die vergleichenden Analysen, zeigten auch für das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, die beobachtete Wachstumszunahme sowohl an der Wirbelsäule plus Kopf als auch an den unteren Gliedmaßen proportional erfolgte und diese die Wirkung von Vosoritid über 2, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahre erhalten blieb. Ebenso

zeigte sich für die Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten, dass die beobachtete Wachstumszunahme sich nicht nachteilig auf die Proportionalität auswirkte.

In den Untersuchungen zur Lebensqualität zeigte sich v.a. im Bereich der körperlichen Domänen ein schwacher Anstieg sowie schwach positive Korrelationen mit dem z-Score Körpergröße.

Die Langzeit-Sicherheits-Ergebnisse von bis zu 6 Jahren zeigen eine langfristig gute Verträglichkeit von Vosoritid.

Die Ergebnisse aus den weiteren Untersuchungen einschließlich der Langzeitbeobachtungen und vergleichenden Analysen mit externen unbehandelten Kontrollen sind pro Endpunkt und Studie in der folgenden Tabelle (Tabelle 4-2) zusammengefasst.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht über den Langzeit-Behandlungseffekt und Nachhaltigkeit der Behandlungswirkung von Vosoritid aus Erweiterungsstudien (BMN 111-302, 202/205 und 208) sowie vergleichenden Analysen mit externen unbehandelten Kohorten

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Alter an Baseline)	Studie/Art der Analyse	Dauer (Jahre)	Ergebnis	Nutzen und Zusatznutzen
Morbidität				
Jährliche Wachstums- geschwindigkeit (AGV)				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit- Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260	3,5 und bis max. 5 Jahre	Die positive Wirkung von Vosoritid auf das Wachstum blieb über 3,5 Jahre erhalten. AGV an Baseline: 4,26 (1,54) cm/Jahr (n=58) Woche 104: 5,66 (0,82) cm/Jahr (n=48) Woche 156: 5,57 (0,76) cm/Jahr (n=52) Woche 182: 5,45 (0,79) (n=34) Auch bei den Teilnehmern, die nach 1 Jahr Placebo auf Vosoritid wechselten, blieb die Verbesserung erhalten AGV an Baseline: 3,77 (1,29) cm/Jahr (n=61) Woche 52: 5,64 (1,49) (n=53) Woche 104: 5,45 (1,35) (n=58) Woche 130: 5,43 (1,22) (n=42)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111- 901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung 111-301 (52 Wochen) + 111- 302 (52 Wochen) versus unbehandelte Kontrolle 111-901 (52 Wochen) + 111- 301 Placebo-Arm (52 Wochen)	2	Der mit Vosoritid im ersten Behandlungsjahr beobachtete inkrementelle Anstieg der AGV wird im zweiten Behandlungsjahr ohne Abnahme beibehalten. AGV in 6-Monats-Intervallen beider Gruppen verläuft gleichbleibend über die Zeit, jedoch auf höherem Niveau in der mit Vosoritid behandelten Gruppe.	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202</p> <p>Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260</p>	<p>7 und bis max. 8 Jahre</p>	<p>Mittlere (SD) Verbesserung von AGV (in cm/Jahr) gegenüber Baseline: Monat 48: 1,49 (1,59) (alle Kohorten, n=29) Monat 60: 0,46 (1,44) (alle Kohorten; n=25) Monat 72: -0,04 (2,38) (alle Kohorten, n=17) Monat 84: 0,13 8 (3,25) (Kohorten 1, 2, 3; n=8) Es zeigten sich in allen Kohorten Verbesserungen der AGV, die bis zu 7 Jahren anhielten. Ein leichter Rückgang in Monat 60 ist zu erwarten aufgrund eines natürlichen Abwärtstrends der AGV bei Kindern mit Achondroplasie in diesem Alter. In Monat 72, der Rückgang von -0,04 (2,38) cm/Jahr ist in erster Linie auf den in Kohorte 1 beobachteten Rückgang von -2,49 (2,48) cm/Jahr zurückzuführen (die Kohorten 2, 3 und 4 zeigen eine leichte Verbesserung).</p>	<p>Erheblicher langfristiger Zusatznutzen</p>
<p>BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206</p> <p>Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Monat 42</p>	<p>3,5</p>	<p>In der relevanten Alterskohorte von ≥ 2 bis < 5 Jahren betrug die mittlere (SD) AGV zu allen Zeitpunkten >5 cm pro Jahr, bis einschließlich Monat 42 Die mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline war zu allen Zeitpunkten positiv, außer an zweien (Monat 18, -0,43 (2,40), n = 26; Monat 42, -0,22 (0,25), n=2). Bei den Probanden im Alter von ≥60 Monaten betrug die mittlere AGV >5 cm pro Jahr zu jedem verfügbaren Messzeitpunkt nach Baseline bis Monat 24).</p>	<p>Erheblicher langfristiger Nutzen</p>
<p>z-Score Körpergröße</p>				
<p>BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 z-Score basierend auf Referenzpopulation mit durchschnittlicher Statur Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis</p>	<p>3,5 und bis max. 5</p>	<p>Die im ersten Jahr der Vosoritid-Behandlung beobachtete z-Score-Verbesserung setzte sich in den weiteren Jahren fort. Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: -5,09 (1,11) Veränderung Woche 52: +0,24 (0,31) (n=58) Veränderung Woche 104: +0,46 (0,57) (n=48) Veränderung Woche 156: +0,65 (0,63) (n=52) Veränderung Woche 182: +0,81 (0,63) (n=34) Auch bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid blieb die Verbesserung erhalten</p>	<p>Erheblicher langfristiger Nutzen</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260		Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: -5,14 (1,09) Veränderung Woche 52: +0,23 (0,34) (n=53) Veränderung Woche 104: +0,38 (0,64) (n=58) Veränderung Woche 130: +0,50 (0,74) (n=42)	
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 z-Score basierend auf Referenzpopulation mit Achondroplasie Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260	3,5 und bis max. 5	Die Veränderung des Achondroplasie-referenzierten z-Scores Körpergröße war nach 3 und 3,5 Jahren Behandlung ausgeprägter im Vergleich zum Standard-referenzierten z-Score Körpergröße Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: 0,29 (1,05) (n=58) Veränderung Woche 52: +0,29 (0,18) (n=58) Veränderung Woche 104: +0,59 (0,31) (n=48) Veränderung Woche 156: +0,87 (0,40) (n=52) Veränderung Woche 182: +1,03 (0,42) (n=34) Bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid zeigte sich eine ähnliche Wachstumsverbesserung Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: 0,27 (0,94) (n=61) Veränderung Woche 52: +0,35 (0,20) (n=53) Veränderung Woche 104: +0,65 (0,36) (n=58) Veränderung Woche 130: +0,83 (0,42) (n=42)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung 111-301 (52 Wochen) + 111-302 (52 Wochen) versus unbehandelte Kontrolle 111-901 (52 Wochen) + 111-301 Placebo-Arm (52 Wochen)	2	Der Behandlungseffekt von Vosoritid auf den z-Score Körpergröße im Jahr 1 blieb bei kontinuierlicher Behandlung über 2 Jahre erhalten und die Unterschiede waren signifikant zu Gunsten von Vosoritid: BMN 111-301/302 (15 ug/kg Vosoritid) (n=52) versus BMN 111-901/301 (Placebo) (n=38): LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 1: +0,23 (0,12; 0,35), p=0,0001 LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 2: +0,44 (0,25; 0,63), p<0,0001	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende 3-Jahres-Querschnittsanalyse: Vosoritid-Behandlung in BMN 111-301/302 versus externe	3	Die Differenz z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe und unbehandelte ACH-NH-Kontrollgruppe:	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	unbehandelte Kontrolle (ACH-NH-Studie/CLARITY)		der mittlere (95% KI) Anstieg des z-Scores Körpergröße nach 3 Jahren war in der Vosoritid-Gruppe um 0,82 (0,68; 0,95) höher und ist statistisch signifikant (p-Wert <0,0001)	
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 z-Score basierend auf Referenzpopulation mit durchschnittlicher Statur Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis Woche 96	7 und bis max. 8	Eine Verbesserung des z-Scores Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet Mittlere (SD) Verbesserung gegenüber Baseline: Monat 48: +1,04 (0,70) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60: + 0,88 (0,65) (alle Kohorten) (n=25) Monat 72: + 0,98 (0,59) (alle Kohorten) (n=18) Monat 78: +0,73 (0,62) (alle Kohorten) (n=12) Monat 84: +0,81 (0,66) (Kohorten 1, 2, 3) (n=9)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 z-Score basierend auf Referenzpopulation mit Achondroplasie Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis Woche 96	7 und bis max. 8	Eine Verbesserung des z-Scores Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet Mittlere (SD) Verbesserung gegenüber Baseline: Monat 48: +1,09 (0,48) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60: +1,29 (0,56) (alle Kohorten) (n=25) Monat 72: +1,56 (0,63) (alle Kohorten) (n=18) Monat 78: +1,40 (0,64) (alle Kohorten) (n=12) Monat 84: +1,46 (0,69) (Kohorten 1, 2, 3) (n=9)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Vosoritid-Behandlung in BMN 111-202/205 versus externe Kontrolle (ACH-NH-Studie/CLARITY) Vergleichende 7-Jahres-Querschnittsanalysen	7	Differenz z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe und unbehandelte ACH-NH-Kontrollgruppe: der mittlere (95% KI) Anstieg des z-Scores Körpergröße nach 7 Jahren war in der Vosoritid-Gruppe um 1,30 (0,94; 1,67) höher (p-Wert <0,0001), zu Gunsten von Vosoritid	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206	3 und bis max. 3,5	Mittlere (SD) Veränderung z-Score Körpergröße gegenüber Baseline: Woche 52: +0,23 (0,49) (n=33)	Erheblicher langfristiger Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 182		Woche 104: +0,33 (0,82) (n=21) Woche 130: +0,36 (0,79) (n=17) Woche 156: +0,77 (0,45) (n=9)	
BMN 111-206/208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung in BMN 111-206/208 versus zwei externe Kontrollarme (ACH-NH/CLARITY und Placebo-Daten) Vergleichende 1-, 2-, 3-, 4-Jahres-Längs- und Querschnittsanalysen		Längsschnittanalysen: mittlerer x-Jahres-Zuwachs (95% KI) des z-Scores Körpergröße versus externe Kontrollen: Jahr 1: +0,45 (0,28, 0,63); p<0,0001 und 0,45 (0,29, 0,61); p<0,0001 Jahr 2: +0,59 (0,38, 0,80); p<0,0001 und 0,57 (0,36, 0,79), p<0,0001 Jahr 3: 0,86 (0,57, 1,15); p<0,0001 und 0,73 (0,33, 1,13); p=0,0007 Jahr 4: 1,29 (0,83, 1,74); p<0,0001 und NA Querschnittsanalysen: mittlere (95% KI) Zunahme des z-Scores Körpergröße von Baseline bis Jahr x, versus externe Kontrollen: Jahr 1: 0,40 (0,21, 0,59); p=0,0002 und 0,24 (-0,08, 0,56); p=0,1376 Jahr 2: 0,58 (0,34, 0,82); p<0,0001 und 0,33 (-0,01, 0,66); p=0,0594 Jahr 3: 0,80 (0,48, 1,12); p<0,0001 und 0,55 (0,17, 0,93); p=0,0069 Jahr 4: 1,42 (0,91, 1,93); p=0,0002 und 1,10 (0,46, 1,74); p=0,0042	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260	3,5 und bis max. 5	Insgesamt war die Verbesserung des Wachstums bei beiden Behandlungsgruppen nicht mit einer Verschlechterung des Verhältnisses von oberem und zu unterem Körpersegment im Laufe der Zeit verbunden. Es zeigte sich ein kleiner positiver Trend bis zur Behandlungsdauer von 3,5 Jahre Mittleres Verhältnis (SD) an Baseline: 1,98 (0,20) (n=58) Mittlere Veränderung (SD) gegenüber Baseline: Woche 52: -0,03 (0,11) (n=58) Woche 104: -0,09 (0,11) (n=43) Woche 182: -0,13 (0,21) (n=34)	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			Die Verbesserungen bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid waren entsprechend: Mittleres Verhältnis (SD) an Baseline: 1,98 (0,18) (n=61) Mittlere Veränderung (SD) gegenüber Baseline: Woche 52: -0,03 (0,08) (n=46) Woche 104: -0,05 (0,12) (n=56) Woche 182: -0,06 (0,22) (n=3)	
BMN 111-901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung 111-301 (52 Wochen) + 111-302 (52 Wochen) versus unbehandelte Kontrolle 111-901 (52 Wochen) + 111-301 Placebo-Arm (52 Wochen)	2	Die Daten des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment zeigen einen Trend zu einer Verbesserung der Körperproportionen im Vosoritid-Arm bis zum Jahr 2 im Vergleich zu den Probanden im Placebo-Arm BMN 111-301/302 (15 ug/kg Vosoritid) (n=45) versus BMN 111-901/301 (Placebo) (n=38): LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 1: -0,01 (-0,06; 0,03), p = 0,6203 LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 2: -0,05 (0,09, 0,01), p = 0,0214	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis Woche 96	7 und bis max. 8	Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment bei Studienbeginn und die Veränderung über den gesamten Studienzeitraum zeigt keine Verschlechterung, sondern einen Trend zur Verbesserung des Verhältnisse im Laufe der Zeit. Mittlere (SD) Verbesserung des Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline: Monat 48: -0,15 (0,12) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60: -0,16 (0,11) (alle Kohorten) (n=23) Monat 72: -0,23 (0,18) (alle Kohorten) (n=16) Monat 78: -0,18 (0,12) (alle Kohorten) (n=12) Monat 84: -0,18 (0,10) (Kohorten 1,2,3) (n=9)	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen
BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206	3 und bis max. 3,5	In den Altersgruppen ≥24 bis <60 Monate und ≥60 Monate, war im Laufe der Zeit ein Rückgang des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten festzustellen, was mit dem natürlichen Wachstumsmuster in dieser Altersgruppe von Teilnehmern mit ACH übereinstimmt.	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 182		Mittleres (SD) Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Woche 26: 2,27 (0,22) (n=31) Woche 52: 2,22 (0,19) (n=33) Woche 78: 2,13 (0,19) (n=26) Woche 104: 2,15 (0,19) (n=21) Woche 130: 2,06 (0,16) (n=17) Woche 156: 2,04 (0,09) (n=8)	
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis max. Woche 130	2,5	Es gab keine Veränderung in den Körperproportionsverhältnissen über die Zeit, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge.	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen,
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Monat 66	5,5	In Übereinstimmung mit den Körperproportionen für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörper wurden keine bedeutenden Veränderungen in den Körperproportionsverhältnissen über die Zeit, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge beobachtet.	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen
BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 182	3 und bis max. 3,5	Es gab keine Veränderung in den Körperproportionsverhältnissen über die Zeit.	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PedsQL				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 130	2,5	Die Punktzahlen blieben im Laufe der Zeit in jeder PedsQL-Domäne sowohl in der selbstberichteten als auch in der Elternberichteten Version unverändert	Kein Hinweis auf langfristige Veränderung
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Analyse der 3-Jahres Ergebnisse auf Item- und Domänenebene Spearman-Korrelationen für die Stärke der Beziehung zwischen z-Score Körpergröße, jedem Item und ihren entsprechenden Domänen	3	In der Domäne ‚Physische Funktion‘ zeigt sich ein Anstieg, in der Elternversion nicht signifikant. Schwach positive Korrelationen des Gesamt-Summen-Scores mit dem z-Score Körpergröße, in der Elternversion nicht signifikant.	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
QoLISSY				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 130	2,5	Die Werte blieben im Laufe der Zeit in jeder QoLISSY-Domäne sowohl in der selbstberichteten als auch in der Eltern-berichteten Version unverändert	Kein Hinweis auf langfristige Veränderung
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Analyse der 3-Jahres Ergebnisse auf Item- und Domänenebene Spearman-Korrelationen für die Stärke der Beziehung zwischen z-Score Körpergröße, jedem Item und ihren entsprechenden Domänen	3	Auf Item Ebene zeigt sich im Verlauf von drei Jahren ein schwacher Anstieg (Verbesserung) in körperlichen Domänen	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
WeeFIM				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 130</p>	<p>2,5</p>	<p>Es wurden keine offensichtlichen Veränderungen der WeeFIM-Scores im Laufe der Zeit beobachtet.</p>	<p>Kein Hinweis auf langfristige Veränderung</p>
<p>Unerwünschte Ereignisse</p>				
<p>BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301</p>	<p>etwa 2</p>	<p>Zusammenfassend zeigen die Sicherheitsdaten, dass Vosoritid 15 µg/kg, verabreicht als tägliche subkutane Injektion, auch nach 2 Jahren der Behandlung ein positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist. Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein UE führte zum Abbruch der Behandlung oder Studie • Es gab keine unerwarteten Sicherheitsereignisse • 14 SUE traten in 10 Probanden auf und standen in keinem Zusammenhang mit Vosoritid, 7 Probanden mit 11 Ereignissen des Grades 3 • Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Einstichstelle (50 Probanden (42%)), die mild, nicht schwerwiegend, vorübergehend und selbstlimitierend waren • Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, keine avaskuläre Nekrose, eine Radialfraktur (Trauma), Änderung der Herzfrequenz bei 1 (1,7%), Blutdrucksenkung bei 15 (2,6%), Hypersensitivität (SMQ) bei 25 (12,6%) • Es gab keine UEs bezüglich kein disproportionalen Skelettwachstum • Keine Anzeichen für eine beschleunigte Knochenalterung, abnorme Knochenmorphologie oder negative Veränderungen der Mineraleichte/ Gehalt der Knochen 	<p>Hinweis auf langfristig gute Verträglichkeit</p>
<p>BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-</p>	<p>bis zu 6</p>	<p>Die Analyse nach Jahren zeigt einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE nach 5 Jahren täglicher Behandlung mit Vosoritid.</p>	<p>Hinweis auf langfristig gute Verträglichkeit</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p>Eskalations-Studie BMN 111-202</p>		<p>Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 SUE traten auf (3 innerhalb der ersten 2 Jahre, 1 in Jahr 5) und standen in keinem Zusammenhang mit Vosoritid • Ein Proband trat von der Studie aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE (Transaminasen erhöht) zurück • Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem oder Reaktion an der Injektionsstelle), die alle von Schweregrad 1 waren (28 Probanden (93,3%)) • Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, Frakturen oder avaskuläre Nekrosen, Änderung der Herzfrequenz bei 1 Probanden, Blutdruckabfall bei 13 Probanden (32 Ereignisse), Hypersensitivitäts-SMQ bei 16 Probanden (53,3%) (vor allem abgebildet durch Preferred Term der Urtikaria an der Injektionsstelle (7 Probanden, 157 Ereignisse)). • Es gab keine UEs bezüglich kein disproportionalen Skelettwachstum • Kein beschleunigtes Knochenalter oder abnormale Knochenmorphologie 	
<p>BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206</p>	<p>bis zu 2,5</p>	<p>Die langfristige Verabreichung von Vosoritid wurde im Allgemeinen gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein UE führte zum Abbruch der Behandlung oder Studie • SUE traten bei 3 Teilnehmern in der Altersgruppe ≥24 bis <60 und bei 2 in der Altersgruppe > 60 Monaten auf • Es traten keine Todesfälle auf • Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle bei 5 Probanden (14,7%) • Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, Änderung der Herzfrequenz oder avaskuläre Nekrosen. Hypersensitivität 	<p>Hinweis auf langfristig gute Verträglichkeit</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			bei 12 Probanden (35,3%), Blutdruckabfall und Fraktur jeweils bei einem Proband.	
<p>ACH, Achondroplasie; AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ITQoL, Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (Infant Toddler Quality of Life); NH, Natural History; KI, Konfidenzintervall; PedsQL, Pädiatrisches Inventar zur Lebensqualität (Pediatric Quality of Life Inventory); QoLISSY, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (Quality of Life in Short Stature Youth); RCT, randomisierte kontrollierte Studie; SD, Standardabweichung, SMQ, Standardised MedDRA Queries; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE, Unerwünschtes Ereignis; WeeFIM, Pädiatrische Messung der funktionalen Unabhängigkeit II (Pediatric Functional Independence Measure II)</p> <p>Die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer zwischen den Endpunkten derselben Studie ist auf unterschiedliche Datenschnitte zurückzuführen</p>				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Achondroplasie ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die durch disproportionalen Skelettwachstum gekennzeichnet ist und für die es vor Vosoritid bisher keine zugelassene spezifische Therapie gab. Zudem ist der Zeitraum für eine Beeinflussung des Skelettwachstums auf die Kindheit und Jugend begrenzt. Vosoritid stellt die erste und einzige zielgerichtete Therapie für Patienten mit Achondroplasie dar und ist, basierend auf der geringen Inzidenz, ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Vosoritid zielt direkt auf die Pathophysiologie von ACH, indem es den Signalweg des mutierten Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3) herunterreguliert und folglich die endochondrale Knochenbildung fördert.

Die Aussagekraft, der in diesem Dossier präsentierten, zulassungsbegründenden Studien wird auf Basis von zwei randomisierten Studien (Evidenzstufe 1b) mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität sowie einer hohen Relevanz für Kinder in Deutschland, ergänzt durch Studien mit Langzeitdaten, als hoch eingestuft. Die Ergebnisse aller Studien basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Endpunkte bezüglich Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Körpergröße (z-Score, für das Alter und Geschlecht adjustiert), und anderer anthropometrischer Parameter wurden für Kinder mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen wie Achondroplasie vom G-BA in mehreren Nutzenbewertungen als patientenrelevant eingestuft.

Mit den zwei 52-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Studien (BMN 111-206 für die Altersgruppe 2 bis < 5 Jahren und BMN 111-301 für die Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre) konnte eine bisher (ohne Vosoritid) nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der zVT, repräsentiert durch Placebo, bei patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden, insbesondere:

- Erhebliche Erhöhung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit
 - Die Behandlung mit Vosoritid erbrachte für die gesamte Zielpopulation der 2- bis < 18-Jährigen einen statistisch hochsignifikanten Vorteil, der für die 5- bis < 18-Jährigen nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant war. Es ergibt sich somit ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zVT.
- Erhebliche Verbesserung des z-Scores Körpergröße
 - Die Behandlung mit Vosoritid erbrachte für die gesamte Zielpopulation insgesamt signifikant höhere z-Scores für Körpergröße, bei den 2- bis < 5-Jährigen mit einem p-Wert knapp an der Signifikanzschwelle, bei den 5- bis 18-Jährigen mit einem hochsignifikanten Unterschied, der auch klinisch relevant war.
 - Zudem bestätigten Analysen des z-Scores Körpergröße der Studie BMN 111-301 basierend auf einer deutschen Referenzpopulation als auch auf einer europäischen

Kohorte mit Achondroplasie die exzellente Übertragbarkeit der in den Studien erhobenen Daten auf die deutsche bzw. europäische Referenzpopulation.

- Zusätzliche Analysen leiteten den z-Score Körpergröße in Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten, statt in Bezug auf Referenzdaten von Kindern mit durchschnittlicher Statur, ab. Dieser auf Achondroplasie-Kinder bezogene z-Score Körpergröße ist für die Bewertung des Wachstums in einem unkontrollierten Umfeld von Bedeutung, da hier keine Einflüsse von Wachstumsschüben o.ä. zu erwarten sind und der z-Score über die Zeit nahezu stabil bleibt. Somit sind bei einer Langzeit-Behandlung die beobachteten Veränderungen nur auf die Behandlung zurückzuführen.
- Zusätzlich liegen umfangreiche Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effekts stützen. In den drei Langzeit-Erweiterungsstudien sowie zwei vergleichenden Analysen mit unbehandelten externen Kontrollen zeigte sich, dass diese positive Wirkung von Vosoritid über 2, 3, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten die Studie soweit absolviert hatten) erhalten blieb.
- Keine Veränderung der Körperproportionen und damit keine Verschlechterung der Disproportionalität. Es ist wichtig, 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, und dass es keine pathologische Beschleunigung der Knochenreifung gab.
- 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.

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 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. Dieser Vergleich von natürlichen Verlaufsdaten mit Daten des hohen Evidenzlevels einer randomisierten, placebokontrollierten Studie und deren Erweiterungsstudie ist darin begründet, dass während der Machbarkeitsbewertung der pivotalen Zulassungsstudie seitens der Prüfer, Gesundheitsbehörden und der Familien erhebliche Bedenken in Bezug auf eine Verlängerung der einjährigen Placeboperiode geäußert wurden. Placebokontrollierte Studien mit einer Dauer von mehreren Jahren wurden als nicht praktikable Option erachtet, um nachhaltige Effekte auf das Wachstum nachzuweisen, auch da das Zeitfenster für eine Behandlung begrenzt ist und die Kinder daher nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung haben, von der Behandlung zu profitieren, welche durch eine längere Verweildauer im Placebo-Arm der Studie verkürzt würde.

Mit den Ergebnissen aus den Langzeit- und Langzeiterweiterungsstudien konnte gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum und z-Score Körpergröße, der in den randomisierten Studien nach einem Jahr erreicht wurde, im zweiten Jahr aufrechterhalten wird und darüber hinaus eine kontinuierliche Wirkung zeigt, der über 3, 3,5 und bis zu max. 8 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten diesen Zeitpunkt erreicht haben) anhält und deshalb einen erheblichen Nutzen darstellt.

Für Kinder mit Achondroplasie in der Altersgruppe von 2 bis < 18 Jahren ergibt sich durch die Behandlung mit Vosoritid ein erheblicher Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Vosoritid eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Zusätzlich liegen umfangreiche Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Vosoritid in der Langzeitanwendung zulassen. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Vosoritid (BMN 111; VOXZOGO®) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben [6, 7].

Achondroplasie (ACH) ist eine schwerwiegende, langsam fortschreitende, seltene Erkrankung, die sich durch disproportionalen Skelettwachstum auszeichnet. Bei Achondroplasie handelt es sich um ein seltenes Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [1]. Die Europäische Kommission erteilte Vosoritid am 24. Januar 2013 den Status als Orphan Medicinal Product (EU/3/12/1094) [2], und dieser Status wurde im Rahmen der Zulassung bestätigt [3]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 26. August 2021 vergeben wurde, als belegt [4, 5]. Eine Nutzenbewertung von Vosoritid als Orphan Drug wurde am 18. März 2022 abgeschlossen. Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro nach 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V am 1. Dezember 2022 wurde jedoch die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens für VOXZOGO® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksam. Der G-BA hat

deshalb am 2. Februar 2023 zur Einreichung eines vollständigen Dossiers nach 5. Kapitel §11 der Verfahrensordnung aufgefordert.

Patientenpopulation

Die Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Vosoritid gemäß der Zulassung und Fachinformation, i.e. wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden [6, 7].

Intervention

Vosoritid stellt die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit Achondroplasie dar. Vosoritid ist ein modifiziertes Analogon des natürlich vorkommenden humanen, natriuretischen Peptid vom C-Typ und ist die erste kausale Behandlung, die die verlangsamte endochondrale Knochenbildung stimuliert.

Gemäß Fachinformation hängt die zu verabreichende Menge von Vosoritid vom Körpergewicht des Patienten und der Vosoritid-Konzentration ab. Die zu bewertende Intervention ist die einmal tägliche subkutane Injektion von 15 µg/kg Vosoritid [7].

Vergleichstherapie

Seit der Zulassung von Vosoritid am 26. August 2021 gibt es weiterhin keine alternative spezifische Behandlungsmöglichkeit für Achondroplasie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist ‚Best Supportive Care‘, was vom G-BA in einem Beratungsgespräch am 16.03.2021 bestätigt wurde (siehe auch Modul 3.1.2) [8]. In diesem Fall repräsentiert die Therapie im Kontrollarm (Placebo) die Vergleichstherapie für Vosoritid.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Die Endpunktkategorie Mortalität wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Morbidität

Die Endpunkte der Kategorie Morbidität basieren auf anthropometrischen Messungen der Körpermaße, Größe und Form und werden als Veränderung im Vergleich zu Baseline ausgewertet:

- Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; Annualized Growth Velocity)
- z-Score Körpergröße
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

- Körperproportionenverhältnis der Extremitäten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales
- Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) Questionnaire
- Infant Toddler Quality of Life™ (ITQOL) Questionnaire

Funktionelle Selbständigkeit

- Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)/schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- UE/SUE nach Schweregrad, SOC/PT
- UE/SUE, die zu Dosisänderung, Therapieabbruch, Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse

Studientypen

Bei der Zulassungsstudie BMN 111-301 sowie der Studie BMN 111-206 handelt es sich um randomisierte Studien. Somit ist eine Bewertung auf Basis von RCT möglich. Es werden zusätzlich nicht-randomisierte und nicht-vergleichende klinische Studien eingeschlossen, da sie Grundlage der Zulassung waren.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus neun klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht.

Zentrale Studie ist die Studie BMN 111-301, eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie der Phase 3 mit 121 Kindern im Alter von 5 bis <18 Jahren zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen subkutanen Injektion von 15 µg/kg Vosoritid gegenüber Placebo. Studienteilnehmer, die eine einjährige Behandlung mit Vosoritid oder Placebo in dieser Studie abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an der Erweiterungsstudie BMN 111-302 teilzunehmen, die über eine Dauer von bis zu 5 Jahren die Langzeitwirksamkeit von Vosoritid untersucht. Probanden, die in Studie BMN 111-301 zu Placebo randomisiert wurden, wurden in der Studie BMN 111-302 auf Vosoritid umgestellt. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; annualized growth velocity) in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Zu den patientenrelevanten sekundären Endpunkten zählten z-Score Körpergröße, Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionelle Selbständigkeit und Unerwünschte Ereignisse. Ebenfalls zulassungsrelevant und im vorliegenden Nutzendossier präsentiert waren die Studien BMN 111-202, BMN 111-205 sowie BMN 111-206. Bei der Studie BMN 111-202 handelt es sich um eine offene, sequenzielle Phase-2-Kohorten-Dosis-

Eskalationsstudie mit 35 Kindern im Alter von 5-14 Jahren, sowie deren Erweiterungsstudie BMN 111-205 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vosoritid bei 30 Kindern, die eine zweijährige Behandlung in der Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben. Für die Altersgruppe 2-5 Jahre wird die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase II-Studie BMN 111-206 herangezogen, die zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid auf das Wachstum bei insgesamt 75 Säuglingen und jüngeren Kindern von Geburt bis zum Alter von 60 Monaten durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmer wurden in drei Alterskohorten eingeteilt, wobei Kohorte 1 (≥ 24 bis < 60 Monate) mit 31 Teilnehmern für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant ist. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets. Nach Abschluss dieser einjährigen randomisierten Studie können die Kinder an der noch laufenden Erweiterungsstudie BMN 111-208 zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Vosoritid-Behandlung teilnehmen, bis sie annähernd die endgültige Größe eines Erwachsenen erreichen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Aus der oben genannten Fragestellung ergeben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien.

Tabelle 4-3: Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien mit Vosoritid

	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Details/Begründung
1	Population	Patienten mit Achondroplasie, ab 2 Jahren, bei denen sich die Epiphysen noch nicht geschlossen haben. Die Diagnose der Achondroplasie sollte	Andere Population	Anwendungsgebiet von Vosoritid gemäß der Zulassung/Fachinformation [7]

		durch geeignete Gentests bestätigt werden.		
2	Intervention	Vosoritid	Andere Intervention	Anwendung/Dosierung gemäß Zulassung/Fachinformation [7]
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	-	Therapien der ‚Best Supportive Care‘
4	Endpunkte	Studien zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Ohne Ergebnisse zu einem der genannten Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte gemäß Verfahrensordnung [5]
5	Studientyp	Keine Einschränkung	Fallberichte, systematische Reviews einschließlich Meta-Analysen, gepoolte Analysen (nach Überprüfung deren Referenzlisten), narrative Reviews	Berücksichtigung aller bestmöglichen Evidenz, RCT und non-RCT. RCT können nicht eine ausreichend lange Studiendauer haben, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit über Jahre zu zeigen.
6	Publikationstyp	Keine Einschränkung		
8	Publikationssprache	Keine Einschränkung	-	-
RCT: randomisierte kontrollierte Studie [randomised controlled trial]; SGB V: Sozialgesetzbuch V				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische, bibliografische Literaturrecherche nach klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde auf der Suchoberfläche Ovid in folgenden Datenbanken durchgeführt:

Tabelle 4-4: Datenbanken der bibliografischen Literaturrecherche

Datenbank	Suchoberfläche	Datum der Suche	Letztes Update der Datenbank	Datum der Aktualisierungssuche	Letztes Update der Datenbank
Medline (incl. Medline in Process, Pubmed Not Medline,	Ovid	23. Juli 2021	22. Juli 2021	28. Juni 2023	27. Juni 2023

In Data Review, Publisher					
Embase	Ovid	23. Juli 2021	22. Juli 2021	28. Juni 2023	27. Juni 2023
Cochrane Central Register of Controlled Studies	Ovid	23. Juli 2021	Juni 2021	28. Juni 2023	Mai 2023

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Merkmale, wie etwa Suchsyntax und Thesauri, ein individuell zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dabei wurde kontrolliertes Vokabular ebenso verwendet wie Freitext. Die Suchstrategie basierte für die Datenbanken auf zwei Blöcken (Population und Intervention).

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs und nicht-RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 23. Juli 2021 für alle Datenbanken durchgeführt. Es wurden keine Spracheinschränkungen oder zeitliche Limitierungen vorgenommen. Die verwendeten Suchstrategien mit den sich daraus ergebenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Recherche wurde am 28. Juni 2023 aktualisiert.

Zusätzlich wurde eine Suche nach relevanten Konferenz-Abstracts und Postern aus den Jahren 2019-2021 vom 23. bis 30. Juli 2021 durchgeführt und am 04. Juli 2023 für Abstracts und Poster von 2021-2023 aktualisiert. Folgende Kongresse wurden mithilfe von Suchtermen entsprechend der Indikation oder der Behandlung durchsucht:

- AAOS (American Association of Orthopedic Surgeons)
- AAP (American Academy of Pediatrics)
- ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics)
- ASHG (American Society of Human Genetics)
- ASBMR (The American Society for Bone and Mineral Research)
- DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin)
- ENDO (Endocrine Society)
- EPOS (European Pediatric Orthopedic Society)
- ESPE (European Society for Pediatric Endocrinology)
- ICE (International Congress of Endocrinology)
- IPOS (International Pediatric Orthopedic Symposium)
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)
- JSPE (Japanese Society for Pediatric Endocrinology)
- PAS (Pediatric Academic Societies)
- PES (Pediatric Endocrine Society)
- PESTOLA (Pediatric Endocrine Society of Texas, Oklahoma, Louisiana, and Arkansas)
- POSNA (Pediatric Orthopedic Society of North America)
- SLEP (Latin American Society for Pediatric Endocrinology)

Die dadurch eingeschlossenen Quellen sind unter 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 gelistet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In einer systematischen Suche wurden folgende Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Studienregister	URL	Datum der Suche	Datum der Aktualisierung
ClinicalTrials.gov	http://www.clinicaltrials.gov	23. Juli 2021	28. Juni 2023
WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	http://apps.who.int/trialsearch/	23. Juli 2021	28. Juni 2023
EU Clinical Trials Register	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	23. Juli 2021	28. Juni 2023
Arzneimittel-Informationssystem AMIce (früher AMIS) / PharmNet.Bund	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	23. Juli 2021	28. Juni 2023
EMA Clinical Data	https://clinicaldata.ema.europa.eu/	23. Juli 2021	28. Juni 2023

Die Suchstrategie wurde weit gefasst und beschränkte sich vornehmlich auf interventionsspezifische Suchterme. Einschränkungen bezüglich Studienpopulation, Studientyp, Status der Studie oder Verfügbarkeit von Ergebnissen wurden nicht vorgenommen.

Bei der Entwicklung der Recherchestrategien wurden register- / datenbankspezifische Vorgaben, Merkmale und Limitierungen in Betracht gezogen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP, AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data am 23. Juli 2021. Die Recherche wurde am 28. Juni 2023 aktualisiert.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-A.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte unter Anwendung folgender Strategien:

- Auf der Seite Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Verfahren nach §35a SGB V wurde mit Hilfe des Wirkstofffilters die Nutzenbewertung zum Wirkstoff „Vosoritid“ durchsucht.
- Auf der Website <https://www.g-ba.de/> wurde im Suchfeld nach den Begriffen „Vosoritid“, „BMN 111“ und „VOXZOGO“ gesucht.

Eine weitere Dokumentation der Suche erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel, Abstract, Informationen aus dem Studienregistereintrag) auf Abweichungen zu den prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) untersucht. Treffer, die bereits auf Abstractebene ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden mit Dokumentation des Grundes ausgeschlossen. Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Fragestellung bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Bei Relevanz wurde die Publikation in das vorliegende Modul 4A zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Auswahl wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens und gegebenenfalls durch einen dritten Reviewer gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen randomisierten Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurde das Verzerrungspotenzial anhand des Studienprotokolls, Studienbericht und Vollpublikation (wo vorhanden) der Studie untersucht. Es wurden zunächst die Ergebnisse auf Studienebene hinsichtlich der unter A aufgeführten Verzerrungsaspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Daraufhin wurden die unter B genannten endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte beurteilt und ebenfalls als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde für die Studie und jeden der Endpunkte separat durchgeführt und in Anhang 4-F zusammengefasst.

Für die eingeschlossenen nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien („Weitere Untersuchungen“) wurden gemäß dieser Vorlage keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte vorgenommen. Es wurden einzelne Aspekte überprüft, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten. Dies wurde für jeden einzelnen Endpunkt überprüft.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft und Diskrepanzen in der Einstufung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Insgesamt richtete sich die Vorgehensweise bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials nach den Hinweisen der Bewertungsbögen im Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurde in den Abschnitten 4.3.1.2.1 (RCT) und 4.3.2.3.2.1 (Weitere Untersuchungen) sowie anhand der Kriterien 2b bis 14 des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) -Statements in Anhang 4-E beschrieben. Der Patientenfluss wurde jeweils in einem Flow-Chart ebenfalls gemäß CONSORT dargestellt.

Relevante Informationen und Daten wurden hierfür dem jeweiligen Studienbericht entnommen, bei Bedarf ergänzt durch Studienprotokoll oder Vollpublikation.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Es wurden die folgenden demographischen und krankheitsrelevanten Charakteristika dargestellt, um die Studienpopulation der Studien BMN 111-301, BMN 111-206, BMN 111-302, BMN 111-202, BMN 111-205 und BMN 111-208 zu beschreiben:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Tanner Stadium (I, >I) [wurde nicht in den Studien BMN 111-206/208 erfasst]
- Gewicht, z-Score Gewicht
- BMI, z-Score BMI
- Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)
- z-Score Körpergröße
- Stehhöhe
- Sitzhöhe
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt. Die Endpunktkategorie Mortalität ist in dieser Indikation nicht relevant. Todesfälle werden durch unerwünschte Ereignisse erfasst.

Tabelle 4-6 Übersicht Endpunkte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie/ Endpunkt	Studie					
	BMN 111- 301 (RCT, Vergleich zu Placebo)	BMN 111- 302 (Offene Studie)	BMN 111- 202 (Offene Studie)	BMN 111- 205 (Offene Studie)	BMN 111- 206 (RCT, Vergleich zu Placebo)	BMN 111- 208 (Offene Studie)
Morbidität						
Jährliche Wachstums- geschwindigkeit (AGV)*	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 260 zu Baseline	Veränderung bis Woche 104 zu Baseline	Veränderung bis Monat 96 zu Baseline	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 182 zu Baseline
z-Score Körpergröße*	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 260 zu Baseline	Veränderung bis Woche 104 zu Baseline (Kohorte 3+4) Veränderung bis Woche 26 zu Baseline (Kohorte 1 bis 4)	Veränderung bis Monat 96 zu Baseline	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 182 zu Baseline
Verhältnis Ober- zu Unterkörper- segment*	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 260 zu Baseline	Veränderung bis Woche 104 zu Baseline	Veränderung bis Monat 96 zu Baseline	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 182 zu Baseline
Körperproportions- verhältnis*	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 130 zu Baseline	Veränderung bis Woche 104 zu Baseline	Veränderung bis Monat 66 zu Baseline	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 182 zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 130 zu Baseline; 3- Jahres Item Analyse	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) questionnaire	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Veränderung bis Woche 130 zu Baseline; 3- Jahres Item Analyse	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Infant Toddler Quality of Life™ (ITQOL) Questionnaire	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Veränderung bis Woche 52 zu Baseline	Nicht zutreffend
Funktionelle Selbständigkeit						
Pediatric Functional Independence	Veränderung bis Woche	Veränderung bis Woche	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Veränderung bis Woche	Nicht zutreffend

Measure II (WeeFIM®-II)	52 zu Baseline	130 zu Baseline			52 zu Baseline	
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse, einschließlich: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Therapie- und Studienabbruch; Unerwünschte Ereignisse von Interesse/beson- derem Interesse	Veränderung bis Woche 56 zu Baseline	Veränderung bis Woche 312 zu Baseline (danach alle 52 Wochen) Datenschnitt: 02.11.2020	Veränderung bis Woche 104 zu Baseline	Veränderung bis Woche 312 zu Baseline Datenschnitt: 20.11.2019	Veränderung bis Woche 56 zu Baseline	Veränderung bis Woche 312 zu Baseline Datenschnitt: 26.01.2022
*Anthropometrischer Parameter						

Anthropometrische Parameter

Anthropometrische Messungen (der Körpermaße, der Größe und der Form) wurden bei jedem geplanten Besuch von einem Studienmitarbeiter vorgenommen.

Während der gesamten Studie sollte die gleiche Ausrüstung (z. B. Campbell-Messschieber für die Fußlänge) und dieselben Messstellen verwendet werden. Die Messungen der Gliedmaßen erfolgten gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben [9].

Anthropometrische Messungen wurden in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 an Tag 1 und in Woche (in BMN 111-206 zusätzlich in Woche 6) 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag. Die Körperproportionen wurden beim Screening, an Tag 1, Woche 26, und Woche 52 evaluiert und auf 2 Dezimalstellen berechnet. In der Studie BMN 111-302 erfolgten die anthropometrischen Messungen zusätzlich in Wochen 65, 78, 91, 104, 130, 156, 182, 208, 234, 260 sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 13 erfolgte. In der Studie BMN 111-208 wurden ergänzend zu den Messungen in BMN 11-206 alle 26 Wochen bis Woche 312, und danach alle 52 Wochen bis NFAH anthropometrische Messungen durchgeführt.

In den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 wurden die anthropometrischen Messungen alle 6 Monate bis hin zu Monat 24 bzw. 96 gegenüber Baseline verglichen, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.

Folgende Parameter wurden erhoben:

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Die Ursache der Achondroplasie liegt in einer Verlangsamung der endochondralen Ossifikation, insbesondere der langen Knochen, welche zu disproportioniertem Kleinwuchs führt und sowohl die alltäglichen Aktivitäten als auch die Lebensqualität der betroffenen Personen einschränkt.

Einer zu geringen Stehhöhe wird hierdurch ein Krankheitswert mit einer entsprechenden Symptomatik zugeordnet. Die Symptome der Achondroplasie sind vielfältig, das Leitsymptom ist jedoch der Kleinwuchs, sprich ein vermindertes physiologisches Wachstum bis zum Zeitpunkt des Epiphysenschlusses. Für Menschen mit Achondroplasie ist eine verbesserte Wachstumsgeschwindigkeit – als Maß für die Veränderung der Stehhöhe über einen definierten Zeitraum – direkt an einer verbesserten Stehhöhe auszumachen und somit eine „erfahrbare“ Verbesserung der Symptomatik, führt dies doch letztlich zu einer Verbesserung der finalen Erwachsenengröße.

Aufgrund des zu langsamen Wachstums bei Kindern mit Achondroplasie ist die Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit vor dem Schluss der Epiphysen somit die einzige Möglichkeit, die endgültige Körpergröße im erwachsenen Alter zu beeinflussen. Eine Erhöhung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) ist somit von ebenso großer Relevanz wie der z-Score Körpergröße und stellt daher einen patientenrelevanten und validen Endpunkt dar, der zur Bewertung von Vosoritid herangezogen wird.

Der Morbiditätsparameter Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Wachstumsrate wurde bereits durch den G-BA, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, in drei Nutzenbewertungen als patientenrelevant bestätigt [10-12].

In den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 wurde Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) als primärer Endpunkt und in den Studien BMN 111-202, BMN 111-205, BMN 111-206 und BMN 111-208 als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Operationalisierung dieses Endpunktes war in allen Studien, bis auf unterschiedliche Beobachtungszeiten, gleich. Somit stellt die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) einen validen, reproduzierbaren und innerhalb sowie zwischen den Studien vergleichbaren Morbiditätsparameter dar.

Die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) pro definierter Zeiteinheit gegenüber Baseline ermittelt und im Falle einer RCT nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden (RCT) oder alle eingeschlossenen Probanden (offene Studien) umfasste.

z-Score Körpergröße

Der z-Score Körpergröße wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt, die für jede Studie gleich gehandhabt wurden.

Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) abgeleitet. Die Daten wurden als Standardabweichungswert (SD) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (die 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von $-2,0$ oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].

Die z-Scores für die Körpergröße werden anhand der CDC-Referenzen oder der Weltgesundheitsorganisation (WHO), je nach Alter der Probanden, abgeleitet.

- Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter wird die Stehhöhe zusammen mit den CDC-Referenzen verwendet.
- Für Probanden im Alter von <24 Monaten, wird nicht die Stehhöhe, sondern die Körperlänge in Verbindung mit den WHO-Referenzen verwendet.
- Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter, bei denen die Stehhöhe nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Stehhöhe verwendet, indem $0,8$ cm von der Körperlänge subtrahiert werden.
- Bei Probanden Alter <24 Monate, bei denen die Körperlänge nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Körperlänge verwendet, indem $0,7$ cm zur Stehhöhe addiert werden.

Der Morbiditätsparameter z-Score Körpergröße wurde bereits durch den G-BA nicht nur im vorliegenden Anwendungsgebiet, [15] sondern auch bei Kindern mit anderen charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen in einer Nutzenbewertung als patientenrelevant bestätigt [16].

Im Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen fünf Studien konsistent beschrieben wurde, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent war.

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

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 [17].

Disproportionalität hat Auswirkungen auf die Mobilität und führt zu funktionellen Einschränkungen. Kürzere Gliedmaßen wirken sich auf die Fähigkeit aus, unabhängig zu leben und Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Zum Beispiel werden die meisten Menschen mit Achondroplasie nicht in der Lage sein, ein unangepasstes Fahrzeug zu fahren oder einen unangepassten Sitz zu benutzen. Des Weiteren führt Disproportionalität zu orthopädischen Komplikationen, indem durch die unterschiedliche Länge der Gliedmaßen die Gelenke,

Muskeln und Bänder ungleichmäßig belastet werden, was zu Gelenkschmerzen und Gelenkinstabilität führen kann. Auch die Wirbelsäule wird in Mitleidenschaft gezogen, und es besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich Wirbelsäulenanomalien wie Kyphosen entwickeln. Ganganomalien sind eine weitere Auswirkung von Disproportionalität, denn unverhältnismäßig kurze Beine führen zu einer Beeinträchtigung des Gangs im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Statur, was in Kombination mit anderen orthopädischen Komplikationen (Gelenkkontrakturen, Wirbelsäulenstenose und Genu varum) das Gleichgewicht, die Koordination und die allgemeine Bewegungseffizienz des Einzelnen beeinträchtigt und zu Schwierigkeiten beim Gehen langer Strecken oder beim Treppensteigen führt [17].

Diese Beispiele zeigen die Bedeutung der Körperproportionen für eine uneingeschränkte Mobilität und ein uneingeschränktes Funktionieren im Alltag auf und unterstreichen die Patientenrelevanz eines entsprechenden Endpunkts. Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment ist ein Indikator für das disproportionale Wachstum und ermöglicht, die quantitative Abweichung sowohl gegenüber der Norm als auch zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe darzustellen.

Die Bestimmung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment erfolgte im Rahmen der Messung der Sitzhöhe (=Oberkörpersegment) und Stehhöhe (Unterkörpersegment = Stehhöhe minus Sitzhöhe), die mit den gleichen Methoden wie der primäre Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erfasst und analysiert wurden. Der G-BA hat bereits in einer früheren Nutzenbewertung die Parameter Stehhöhe und Sitzhöhe, insbesondere bei Kindern, als patientenrelevante Morbiditätsparameter bestätigt [18].

Die Erhebung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment wurde in allen sechs Studien konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden wurden adäquat und transparent dargestellt.

Körperproportionsverhältnis der Extremitäten

Das Verhältnis der Körperproportionen wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt, die für jede Studie gleich gehandhabt wurden.

Dabei wurde das Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkel­länge zu Knie- bis Fers­länge, Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge, und Arm­spanne zu Stehhöhe erhoben.

Die Körperproportionen wirken sich auf die Fähigkeit aus, sich eigenständig im Alltag zurechtzufinden (z.B. Waschen, Ankleiden, Körperpflege, Toilettengang, Mobilität, etc.) und stellen somit patientenrelevante Morbiditätsparameter dar.

Die in den Vosoritid-Studien erhobenen Körperproportionen spiegeln frühere Studien zu zugelassenen Wachstumsprodukten wider (Kemp 2009; Bright 2009) und ermöglichen eine Beurteilung der medizinischen und patientenbezogenen Wirkung bei Kindern mit Achondroplasie [19, 20].

Wie der G-BA in früheren Nutzenbewertungen dargestellt hat, stellen anthropometrische Parameter insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen patientenrelevante Morbiditätsparameter dar [18].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist generell als patientenrelevanter Endpunkt etabliert und von IQWiG und G-BA als solcher anerkannt [5, 21].

Achondroplasie ist eine Krankheit, die lebenslange Beeinträchtigungen der Lebensqualität und der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) mit sich bringt. Das langfristige Ziel der Vosoritid-Behandlung ist es, die Lebensqualität und die funktionelle Lebensführung der Patienten zu verbessern. Aufgrund der Notwendigkeit täglicher Injektionen, sowohl bei Kindern im Vosoritid- als auch im Placebo-Arm, sind RCTs nur über eine begrenzte Dauer vertretbar. Für den Zeitraum der Zulassungsstudie von einem Jahr kann keine signifikante Veränderung der Lebensqualität erwartet werden.

Lebensqualität anhand des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) Generic Core Scales

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde das Generic Core Scales-Paket des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) verwendet [22, 23]. Es handelt sich um ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Heranwachsenden, mit den Domänen physische (8 Items), emotionale (5 Items), soziale (5 Items) und schulische (3-5 Items) Funktion. Der Fragebogen kann sowohl von Eltern (Eltern-berichtete Version) als auch von Kindern und Jugendlichen (Selbstberichts-Version) ausgefüllt werden. Die in den beiden Versionen enthaltenen Fragen sind sinngemäß identisch und unterscheiden sich nur durch ihre Formulierung in der ersten oder in der dritten Person. Dies ermöglicht eine zu den Kindern und Jugendlichen parallele Erfassung durch die Eltern. Außerdem bietet der PedsQL weitere Vorteile wie Kürze des Fragebogens (es werden nur 23 Fragen gestellt), benötigte Zeit zum Ausfüllen (weniger als 5 Minuten) sowie die Verfügbarkeit für verschiedene Altersgruppen bis 18 Jahre [24]. In den vorliegenden Studien kamen die adaptierten Versionen für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahre, 8 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre zum Einsatz, wobei die Version für die Altersgruppe 5 bis 7 Jahre ausschließlich Eltern-berichtet erhoben wurde. Die Antworten werden in eine Skala von 0-100 transformiert. Höhere Punktzahlen bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität [22, 23]. Nähere Angaben zur Operationalisierung finden sich in Abschnitt 0.

Der PedsQL™ wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt und gilt als etabliertes Instrument. Der PedsQL™ ist sowohl in der gesunden Population als auch bei Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen unterschiedlicher Schweregrade anwendbar [22]. Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des generischen PedsQL™ wurde vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungen in diversen Anwendungsgebieten als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt. Ebenso wurde PedsQL™ 4.0

in diesen Nutzenbewertungen als ausreichend validiertes Instrument erachtet. Der PedsQL™ wurde in zahlreichen Validierungsstudien untersucht und dabei die psychometrischen Eigenschaften (Reliabilität, Validität, Responsiveness) in verschiedenen Populationen (gesunde und chronisch kranke Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene) umfassend dargelegt. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur ein minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (MID; minimal important difference) von 4,4 für den Gesamtwert des selbstberichteten und 4,5 für den Gesamtwert des elternberichteten Fragebogens angegeben [24].

Der PedsQL™ dient in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 der Bewertung möglicher Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL). In den Studien BMN 111-206 und BMN 111-208 wurde aufgrund der jüngeren Altersgruppe ein anderes Instrument eingesetzt. Da der PedsQL™ mit einer bestimmten Vorgehensweise verbunden ist werden die Berechnungen in beiden Studien gleich vorgenommen. Einerseits wird ein Mittelwert der Skalenwerte berechnet und zusätzlich dazu noch der Psychosoziale Gesundheitsscore, der zusammenfassende Score für die körperliche Gesundheit und der Gesamtscore. In beiden Studien wird die Veränderung gegenüber Baseline verglichen.

Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) questionnaire

Bei dem Fragebogen Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) handelt es sich um ein krankheitsspezifisches, patientenbezogenes Instrument zur Erfassung des Wohlbefindens. Dieses wurde speziell für Kinder und Heranwachsende mit Kleinwuchs entwickelt, um ihre Lebensqualität wiedergeben zu können, ebenso wie beim PedsQL™. Je höher der Wert des QoLISSY® ist, desto besser ist die Lebensqualität. Es gibt sowohl eine Version mit der Selbstauskunft der Kinder als auch eine Version mit der Selbstauskunft der Eltern. Hierbei werden Fragen zu sieben Bereichen gestellt, für die jeweils ein bis maximal fünf Punkte vergeben werden können. Bei den positiven Fragen steht fünf für das höchste Maß bzw. dafür, dass es immer zutrifft, und bei den negativen Fragen steht die eins dafür, wenn das Gefragte nie zutrifft. Die Bereiche, die abgefragt werden, sind das physische (6 Items), das soziale (8 Items) und das emotionale (8 Items) Wohlbefinden, die Lebensbewältigung (10 Items), Überzeugungen (4 Items), die Zukunftsaussichten (5 Items) und der Einfluss auf die Eltern (10 Items).

Die einzelnen Rohwerte werden addiert, um die Gesamtpunktzahl des Bereichs zu erhalten. Die Gesamtpunktzahlen der Bereiche werden dann in Standardwerte auf einer Skala von 0 bis 100 umgewandelt: Mindestpunktzahl = 0 (schlechteste LQ), Höchstpunktzahl = 100 (beste LQ).

Die Körpergröße hat einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität eines Menschen. Der begrenzte Größenwuchs bei ACH-Patienten führt deshalb häufig zu einer verminderten Lebensqualität. Der QoLISSY®-Fragebogen stellt eines der wenigen krankheitsspezifischen Instrumente dar, mit dem sich die Lebensqualität bewerten lässt. Die Skalen des QoLISSY® weisen eine zufriedenstellende Zuverlässigkeit und eine angemessene Validität auf. Außerdem können Veränderungen der selbstberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) identifiziert werden. Vergangene Betrachtungen zeigen auf, dass der QoLISSY® in Zukunft

weiter in klinischen Studien genutzt werden sollte, da dadurch die Lebensqualität aus Sicht der Patienten und der Angehörigen und Pfleger beurteilt wird und somit die patientenzentrierte Versorgung verbessert werden kann [22, 25]. Der G-BA hat bereits die Erhebung der Lebensqualität mittels QoLISSY als patientenrelevant und ausreichend validiert bewertet [15].

Ebenso wie der PedsQL™ wird der QoLISSY® in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 verwendet und für die Bewertung möglicher Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) herangezogen. Die oben beschriebene Vorgehensweise ist der Standard, weshalb die Berechnungen in beiden Studien identisch verlaufen sind. Erneut wurde die Veränderung gegenüber Baseline verglichen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL

In der Studie BMN 111-206 wurde für die Erfassung der Lebensqualität der Infant Toddler Quality of Life Questionnaire™ (ITQOL) verwendet. Der beobachtete Zeitraum betrug, wie bei PedsQL™ und QoLISSY® 52 Wochen, weshalb auch hier die Veränderung bis Woche 52 mit Baseline verglichen worden ist [26].

Der ITQOL ist ein elternberichteter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus der Kinder. Dabei wird der Gesundheitsstatus entsprechend der WHO als vollständiges körperliches, geistiges und soziales Wohlbefinden und nicht als Abwesenheit von Krankheit definiert. Zusätzlich werden auch Aspekte des Wohlbefindens der Eltern bewertet. Der ITQOL wurde für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren entwickelt. Zur Entwicklung des Fragebogens wurde Fachliteratur zur Gesundheit von Säuglingen sowie von Kinderärzten verwendete Leitlinien zur Entwicklung herangezogen [26].

Es gibt zwei Versionen des ITQOL - die Kurzform mit 47 Items (ITQOL-SF47) und die Vollversion mit 97 Items (ITQOL), die in der Studie BMN 111-206 eingesetzt wurde. Beide messen dieselben Konzepte - nur mit weniger Items in der Kurzform. Für jedes Konzept werden die Antworten der Items bewertet, summiert und in eine Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) transformiert. Die Antwortmöglichkeiten für die beiden ITQOL-Skalen sind fünfstufig, mit Ausnahme der Fragen zum Ausmaß der zeitlichen Beeinträchtigung der Eltern aufgrund der krankheitsbedingten Einschränkungen ihrer Kinder, die vierstufig sind.

Säugling/Kleinkind-bezogene Konzepte:

Allgemeine Gesundheit (1 Item)

Körperliche Fähigkeiten (10 Items)

Ausmaß der Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten wie Essen, Schlafen, Greifen und Spielen aufgrund von Gesundheits- oder Lernproblemen

Wachstum und Entwicklung (10 Items)

Zufriedenheit mit der Entwicklung (körperliches Wachstum, Motorik, Sprache, Kognition), den Gewohnheiten (Essen, Füttern, Schlafen) und dem allgemeinen Temperament

Schmerzen (3 Items)

Ausmaß und Häufigkeit von körperlichen Schmerzen/Beschwerden und das Ausmaß, in dem Schmerzen/Beschwerden die normalen Aktivitäten beeinträchtigen

Temperament und Stimmung (18 Items)

Häufigkeit bestimmter Stimmungen und Temperamente, wie z. B. Schlaf-/Essstörungen, Launenhaftigkeit, Aufgeregtheit, Unempfänglichkeit, Verspieltheit und Wachsamkeit

Verhalten (1 Item)

Wahrnehmungen des aktuellen, vergangenen und zukünftigen Verhaltens (12 Items)

Gesamtverhalten (1 Item)

Mit anderen zurechtkommen (15 Items)

Häufigkeit von Verhaltensproblemen, z. B. Befolgen von Anweisungen, Schlagen, Beißen, Wutausbrüche und leichte Ablenkbarkeit. Häufigkeit positiver Verhaltensweisen, wie z. B. die Fähigkeit zu kooperieren, sich zu entschuldigen und sich an neue Situationen anzupassen an neue Situationen

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (11 Items)

Wahrnehmung der aktuellen, vergangenen und zukünftigen Gesundheit

Veränderung der Gesundheit (1 Item)

Wahrnehmung von Veränderungen des Gesundheitszustands im letzten Jahr (1 Item)

Eltern-bezogene Konzepte:

Elterliche Auswirkung - Besorgnis (7 Items)

Ausmaß der Besorgnis der Eltern über die Ess-/Schlafgewohnheiten, das körperliche und emotionale Wohlbefinden, die Lernfähigkeit, Temperament, Verhalten und Fähigkeit, mit anderen in einer altersgemäßen Weise zu interagieren

Elterliche Auswirkung - Zeit (7 Items)

Umfang der von den Eltern erlebten zeitlichen Einschränkungen (Zeit für eigene Bedürfnisse) aufgrund der Ess-/Schlafgewohnheiten des Kindes, des körperlichen und

emotionalen und emotionalen Wohlbefindens, der Lernfähigkeit, des Temperaments, des Verhaltens und der Fähigkeit, mit anderen in einer altersgemäßen Weise zu interagieren

Familienzusammenhalt (1 Item)

Bewertung der Fähigkeit der Familie, miteinander auszukommen

Der Fragebogen wurde in einer niederländischen Studie an Eltern von 500 zufällig ausgewählten gesunden Kindern im Alter von 2 Monaten bis 4 Jahren sowie an Eltern von 200 chronisch kranken Kindern (respiratorisch) im Alter von 5 Monaten bis 5,5 Jahren getestet und validiert [27]. Der ITQoL Fragebogen wird als patientenrelevant erachtet, da er den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet und somit der Kategorie Morbidität zuzuordnen ist.

Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM®)

Das Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) ist ein Bewertungsinstrument, das die funktionelle Leistungsfähigkeit in drei Bereichen, nämlich Selbstversorgung, Mobilität und Kognition, aus der Perspektive der Angehörigen und des Pflegepersonals beurteilt und somit die Aktivitäten des täglichen Lebens und die funktionelle Unabhängigkeit der Patienten bewertet. Die Leistung wird einer von sieben Stufen zugeordnet, welche von der vollständigen und modifizierten Unabhängigkeit ohne eine helfende Person (Stufen 7 und 6) bis zur modifizierten und vollständigen Abhängigkeit mit einer helfenden Person (Stufen 5 bis 1) gehen. Dabei werden vier Bereiche angeschaut: Selbstfürsorge, Mobilität, Kognition und die gesamte WeeFIM®-Punktzahl. Die WeeFIM®-Endpunktzahl beträgt minimal 18 und maximal 126 Punkte.

Das WeeFIM®-Instrument wurde bereits in früheren Untersuchungen bei Kindern mit Achondroplasie eingesetzt und man hat in diesen Bereichen Einschränkungen in der funktionalen Leistungsfähigkeit für das Alter über 7 Jahren festgestellt [28]. Da das WeeFIM® die Leistung des Kindes aus der Perspektive der Betreuungsperson betrachtet, gibt dieses Instrument wiederum einen Hinweis auf den "Pflegeaufwand" für Familien und Betreuer von Kindern mit Achondroplasie [29].

Der WeeFIM® wurde in den Studien BMN 111-301, BMN 111-302 und BMN 111-206 angewandt. Für den WeeFIM® gab es keine abgeleiteten Berechnungen. Wenn einzelne Items (Fragen) innerhalb einer Domäne fehlten, wurde das Item-Ergebnis gemäß der Anleitung in The WeeFIM® Clinical Guide v 6.4 2016 zugerechnet. Wenn alle Items für ein Domänenergebnis fehlten, wurde das Domänenergebnis als fehlend betrachtet und die Gesamtpunktzahl wurde nicht berechnet. In allen drei Studien wurde die Veränderung gegenüber Baseline angeschaut.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von

Nebenwirkungen“ (96). Dementsprechend ist bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels.

Die Sicherheitsvariablen wurden in allen Studien anhand des Auftretens von UEs, SUEs und klinisch bedeutsamen Veränderungen der Vitalparameter, der körperlichen Untersuchung, der EKG- und Echokardiographie-Ergebnisse (ECHO), der Bildgebung, der Anti-BMN 111-Immunogenitätsbewertungen und der Labortestergebnisse (Urinanalyse, Chemie, Hämatologie) bewertet. Darüber hinaus wurden Hüftüberwachung, Biomarker und physische Messdaten, einschließlich des mit einem Goniometer gemessenen Bewegungsumfangs des Ellenbogengelenks, für sicherheitsrelevante Überprüfungen und Analysen herangezogen.

Das Auftreten von UE wurde ab dem Zeitpunkt, zu dem die Probanden das Studienmedikament erhielten, kontinuierlich erfasst. Nach der Zustimmung nach Inkenntnissetzung, jedoch vor Beginn der Studienbehandlung, wurden nur SUEs in Verbindung mit den vom Prüfplan vorgeschriebenen Eingriffen gemeldet; nach der Zustimmung nach Inkenntnissetzung und nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments begann die Meldung aller nicht schwerwiegenden UEs und SUEs und dauerte bis vier Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments oder dem vorzeitigen Abbruch, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UE nach Schweregrad (gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4 des National Cancer Institute [NCI]), Zusammenhang mit dem Studienmedikament und Ernsthaftigkeit. Die Bestimmung, Bewertung und Meldung von UE erfolgte gemäß einem detaillierten Protokoll (Abschnitt 10, Anhang 16.1.1) und in Übereinstimmung mit dem Ereignisplan [9].

Darüber hinaus war ein Kontakt zwischen einem Studienmitarbeiter und der Pflegeperson etwa alle 4 Wochen (\pm 10 Tage) nach dem Besuch in Woche 6 erforderlich. Bei diesen Kontakten erkundigte sich das Studienpersonal bei der Betreuungsperson nach der Verabreichung der Dosis und holte durch gezielte Fragen Informationen über UEs und SUEs ein. Informationen über alle UE und SUEs sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF für UEs festgehalten werden.

Als UE von (besonderem) Interesse für Vosoritid wurden Reaktionen an der Einstichstelle, Blutdruck-Senkung, Änderung der Herzfrequenz, Hypersensitivität SMQ (Standardised MedDRA Queries), Algorithmische Anaphylaxie SMQ, Frakturen, Epiphysenlösung des Femurkopfs und Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen definiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es liegt jeweils nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen für die Altersgruppe 2 bis ≤ 5 und ab 5 Jahren vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Studie BMN 111-301

Es waren die folgenden Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen zusätzlich zur Per Protokoll-Analyse für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment geplant, um die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse zu bewerten.

Sensitivitätsanalyse: Washout-Modell, bei dem fehlende Daten für einen Endpunkt für beide Behandlungsgruppen mit Daten aus dem Placebo-Arm imputiert werden sollten.

Dieser Ansatz behandelte den gleichen Schätzer wie die primäre Analyse, verwendete aber multiple Imputation unter der MNAR (Missing Not at Random) -Annahme, um die 2 fehlenden Größenmessungen zu imputieren. Bei der Anwendung dieses Modells wurde jeglicher Vosoritid-Behandlungseffekt bei den Probanden in der Vosoritid-Gruppe, die nicht in der Behandlung waren, herausgewaschen. Konkret wurden für die Washout-Imputation die fehlenden Daten in einem Endpunkt für beide Behandlungsgruppen mit beobachteten Endpunktdaten aus dem Placebo-Arm imputiert.

Ergänzende Analyse 1: ANCOVA-Modell zu den Teilnehmern, die die Studie abgeschlossen haben

Dieser Ansatz behandelte den gleichen Schätzer wie die primäre Analyse, mit der Ausnahme, dass das interkurrente Ereignis als Studienabbruch der Probanden definiert wurde. In dieser Analyse war der Schätzer die Differenz zwischen den beiden randomisierten Gruppen in der mittleren Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) in Woche 52 gegenüber Baseline, beobachtet von Probanden, die keine fehlende AGV-Beobachtung in

Woche 52 Wochen hatten. Nur Probanden mit beobachteter AGV-Änderung gegenüber Baseline in Woche 52 wurden eingeschlossen. Fehlende Messungen der Stehhöhe in Woche 52 wurden nicht imputiert.

Ergänzende Analyse 2: ANCOVA-Modell, das Bewertungen ausschließt, die entweder nach der Gliedmaßenverlängerung oder nach der Gabe von Wachstumshormon/Gonadotropin-Releasing-Hormon auftreten.

Dieser Ansatz befasste sich mit demselben Schätzwert wie die primäre Analyse, außer dass das interkurrente Ereignis, definiert als Notfallbehandlung für Achondroplasia anders behandelt wurde. Für den Fall, dass ein Proband von Beginn der Studie an eine Notfallmedikation erhalten hatte, wurde er von dieser ergänzenden Analyse ausgeschlossen. Die Analyse wurde mit imputierten Daten wie bei der primären Analyse durchgeführt; allerdings wurden alle Bewertungen, die entweder nach einer Gliedmaßenverlängerung oder nach Wachstumshormon/GnRH gemessen wurden, von dieser Analyse ausgeschlossen.

Studie BMN 111-206

Es waren die folgenden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment geplant, um die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse zu bewerten.

Sensitivitätsanalyse 1: ANCOVA-Modell zu der Untergruppe der randomisierten Teilnehmer in der PP-Population

Sensitivitätsanalyse 2: ANCOVA-Modell zu den Probanden mit einer Datenerhebung in Woche 52

Sensitivitätsanalyse 3: ANCOVA-Modell mit dem Ausschluss von Probanden mit unterschiedlichen Größenparametern an Baseline und Woche 52 (gemischte Bewertungen)

Dieser Ansatz bewertet etwaige Auswirkungen, wenn nicht dieselben Größen-Parameter zur Schätzung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 verwendet werden. Diese modellbasierte Analyse (war nicht im SAP definiert und wurde zusätzlich geplant) schloss nur Teilnehmer ein, die die im SAP definierte "like-to-like"-Regel einhalten konnten, die sicherstellte, dass die gleichen Parameter verglichen wurden. Die allgemeine Regel für die Körpergröße (stehend und sitzend) war, dass die Stehhöhe/Sitzhöhe verwendet wird, wenn die Probanden = 24 Monate sind, und die Körperlänge/Steißbeinhöhe verwendet wird, wenn die Probanden < 24 Monate sind. Bei Probanden, für die beide Messwerte verfügbar sind, wird die gleichartige Messung auf der Grundlage der für ihr Alter bei Studienbeginn verfügbaren Messwerte verwendet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das vorliegende Dossier wurden für alle darin präsentierten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt, sofern die Anforderungen an die Durchführung einer Subgruppe erfüllt waren.

Studie BMN 111-301

Für die RCT-Studie BMN 111-301 wurden folgende *a priori* definierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

Endpunkte:

- primärer Wirksamkeits-Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)
- z-Score Körpergröße
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Subgruppen und Trennpunkte:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 , ≥ 8 bis < 11 , ≥ 11 bis < 15 , ≥ 15 bis < 18 Jahre)
- Tanner Stadium (Klassifikation des Status der Pubertät) bei Studienbeginn (I, $> I$)
- Stratum (Männlich Tanner Stadium I, Weiblich Tanner Stadium I, Männlich Tanner Stadium $> I$, Weiblich Tanner Stadium $> I$)
- z-Score für Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4)
- Wachstumsgeschwindigkeit (annual growth velocity, AGV) bei Studienbeginn ($\leq 3,5$, $> 3,5$ bis $\leq 4,5$, $> 4,5$ cm/Jahr)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenanalysen *post-hoc* ergänzt:

- Ethnische Gruppe (weiß, nicht weiß)
- Region (Nordamerika, Europa, Japan, Rest der Welt)

Hiermit wurden auch die vom G-BA geforderten Faktoren einer Effektmodifikation durch Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt.

Zusätzlich zu den genannten drei Endpunkten wurden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt.

Studie BMN 111-206

In der Studie BMN 111-206 wurden die Studienteilnehmer in drei Alterskohorten eingeteilt, welche *a priori* als Subgruppen betrachtet wurden. Für das vorliegende Dossier wurden folgende Subgruppenanalysen *post-hoc* ergänzt:

Subgruppen und Trennpunkte:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter bei Studienbeginn (Kohorte 1 Stratum: 24 bis < 36 Monate, 36 bis < 60 Monate)

- z-Score für Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -4 vs > -4)
- Wachstumsgeschwindigkeit (annual growth velocity, AGV) bei Studienbeginn (≤ 4.5 vs > 4.5 cm/Jahr)
- Ethnische Gruppe (weiß, nicht weiß)
- Region (Nordamerika, Europa, Japan, Rest der Welt)

Subgruppen auf der Grundlage des Tanner-Stadiums bei Studienbeginn wurden nicht analysiert, da das Tanner-Stadium in der Altersgruppe der Studienpopulation (0 bis 5 Jahre) nicht erhoben wurde.

Studie BMN 111-205

Für die Studie BMN 111-205 wurden folgende *a priori* definierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

Endpunkte:

- primärer Wirksamkeits-Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)
- z-Score Körpergröße
- Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Trennpunkte:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 , ≥ 8 bis < 11 , ≥ 11 bis < 15 , ≥ 15 bis < 18 Jahre)
- z-Score für Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4)
- Wachstumsgeschwindigkeit (annual growth velocity, AGV) bei Studienbeginn ($\leq 3,5$, $> 3,5$ bis $\leq 4,5$, $> 4,5$ cm/Jahr)

Subgruppen auf der Grundlage des Tanner-Stadiums bei Studienbeginn wurden in Studie BMN 111-205 nicht analysiert, da sich mit einer Ausnahme alle Probanden bei Studienbeginn im Tanner-Stadium 1 befanden.

Subgruppenanalysen in den randomisierten Studien BMN 111-301 und 111-206 wurden nur dann als relevant erachtet und durchgeführt, wenn mindestens zehn Probanden pro Subgruppe in die Analyse eingingen und bei binären Endpunkten zusätzlich in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen (UE, schwere UE, SUE, und Studienabbruch aufgrund von UE) sowie für *a priori* definierte Ereignisse von Interesse wurden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen einer

statistischen Signifikanz in der Gesamtpopulation vorgelegt. Für UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag. Als bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wurde ein Interaktions-p-Wert von $<0,05$ angenommen.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgte nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest (p-Wert $<0,05$) aufwiesen. Die detaillierten Ergebnisse aller Subgruppenanalysen, unabhängig von der statistischen Signifikanz des Interaktionsterms, sind in einem separaten Anhang zu diesem Modul 4 präsentiert.

Die Studie BMN 111-205 ist eine nicht vergleichende Studie. Aus diesem Grund ist eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren nicht möglich und es wurden keine Interaktionstests durchgeführt. Da es sich bei den a priori geplanten Subgruppenanalysen um explorative Analysen handelt, werden diese rein informativ hier dargestellt, ohne daraus mögliche Effektmodifikationen in jeder Subgruppe ableiten zu können.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*
- Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BMN 111-301	ja	ja	abgeschlossen	11/2016 – 10/2019 60 Wochen	Vosoritid 15 µg/kg Placebo 15 µg/kg
BMN 111-206	ja	ja	abgeschlossen	06/2018 – 01/2022 60-72 Wochen	Vosoritide 15 oder 30 µg/kg Placebo 15 oder 30 µg/kg
BMN 111-209	nein	ja	laufend	11/2020 - laufend 2 Jahre	Vosoritid 30 µg/kg +SOC SOC
SOC, Standard der Versorgung [Standard of Care]					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 12. Juli 2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BMN 111-209	Die Studie BMN 111-209 ist noch laufend. Rekrutierung ist abgeschlossen, jedoch wurde noch keine Interim Analyse durchgeführt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-B.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

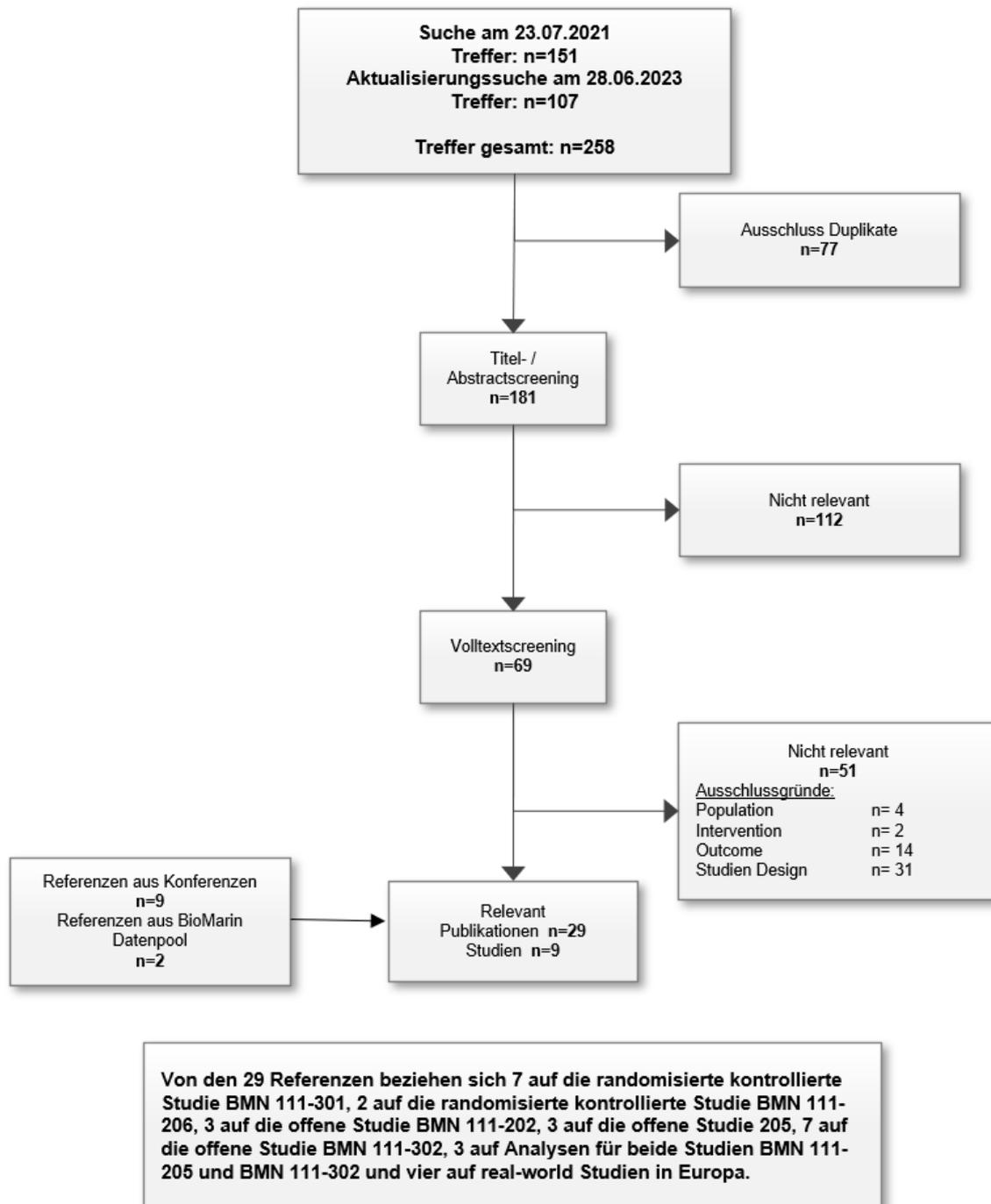


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Suche auf der OVID-Plattform in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) nach Publikationen zu Studien des zu bewertenden Arzneimittels wurde am 23. Juli 2021 durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 28. Juni 2023 statt.

Insgesamt wurden 258 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 77 Dubletten verblieben 181 Treffer zur weiteren Selektion anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im ersten Schritt wurden die Titel und sofern vorhanden Abstracts auf Relevanz überprüft und 112 wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Die 69 verbliebenen Treffer wurden im Volltext gesichtet.

Nach dem Volltextscreening entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden 18 Publikationen, 9 Konferenzabstracts aus der Konferenzsuche und 2 Publikationen aus dem internen Datenpool von BioMarin eingeschlossen: Cormier-Daire 2022[30], Hoover-Fong 2021 [31], Irving 2015 [32], Irving 2018 [33], Irving 2021 [34], Irving 2022 [35], Irving 2022 [36], Palm 2022 [37], Polgreen 2020 [38], Polgreen 2021 [39], Polgreen 2022 [40], Polgreen 2023 [41], Polgreen 2023 [42], Savarirayan 2019 [43], Savarirayan 2020 [44], Savarirayan 2020 [45], Savarirayan 2021 [46], Savarirayan 2021 [47], Cormier-Daire 2022 [48], Hoover-Fong 2023 [49], Hoover-Fong 2023[50], Irving 2022 [51], Irving 2022 [52], Mohnike 2022 [53], Savarirayan 2020 [54], Savarirayan 2021 [55], BioMarin Investors 2021 [56], Leiva-Gea 2021 [57], Savarirayan 2021 [58]. Darunter sind 9 dem Kapitel randomisierte Studien zuzuordnen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BMN 111-301	NCT 03197766 [59, 60] EudraCT: 2015-003836-11 [61-63] JPRN-JapicCTI-184167 [64]	ja	ja	abgeschlossen
BMN 111-206	NCT 03583697 [65, 66] EudraCT: 2016-003826-18 [67, 68]	ja	ja	abgeschlossen
BMN 111-209	NCT 04554940 [69, 70] EudraCT: 2020-001055-40 [71, 72]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP, AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data am 23. Juli 2021. Eine Aktualisierungssuche fand am 28. Juni 2023 statt.

Die Studie BMN 111-209 ist eine noch laufende Studie. Bisher wurden keine Analysen durchgeführt, deshalb wird diese Studie nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
BMN 111-301	G-BA 2022[15]	ja	ja	ja
BMN 111-206	G-BA 2022[15]	ja	ja	ja
BMN 111-209	G-BA 2022[15]	ja	nein	ja
Stand 28. Juni 2023				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 4. August 2021 durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 28. Juni 2023 statt. Durch die Sichtung der Internet-Seite des G-BA wurde ein Nutzendossier zu Vosoritid identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
BMN 111-301	ja	ja	nein	ja [73-86]	ja [59-64]	ja [34, 35, 38, 44, 45, 54, 55]
BMN 111-206 ^f	ja	ja	nein	ja [87-98]	ja [65-68]	ja [42, 51]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>f: Obwohl BMN 111-206 eine laufende Studie ist, wird sie hier aufgeführt, da Resultate von Sentinelpatienten vorlagen und bei der regulatorischen Behörde eingereicht wurden, und die Studie somit zulassungsrelevant ist.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-D zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BMN 111-301	RCT, doppelblind, parallel	Kinder mit dokumentierter, genetisch bestätigter ACH im Alter von 5 bis <18 Jahren	Vosoritid (n= 60) Placebo (n= 61)	Run in: vor Eintritt 6 Monate Beobachtung in Studie BMN 111-901 für Baseline Erhebung Studiendauer insgesamt 60 Wochen: Screening: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung (Sicherheit): 4 Wochen	24 Zentren in 7 Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) 11/2016 – 10/2019	Primärer Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) Sekundäre Endpunkte: z-Score Körpergröße Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Weitere sekundäre Endpunkte: Körperproportionsverhältnis der Extremitäten Lebensqualität (PedsQL, QoLISSY) Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM) Unerwünschte Ereignisse
BMN 111-206	RCT, doppelblind, parallel	Kinder mit dokumentierter, genetisch bestätigter ACH im Alter von 0 bis <60 Monaten	Vosoritid-Arm Placebo-Arm Sentinel-Patienten (unverblindet Vosoritid) N=75 Kohorte 1: ≥24 bis <60 Monate (n=35; 4 Sentinel,	Kohorten 1 und 2 (60 Wochen): Screening: 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung (Sicherheit): 4 Wochen Kohorte 3 (72 Wochen): Screening: 4 Wochen Beobachtung: 12 Wochen	16 Zentren in 4 Ländern (Australien, Japan, USA, Vereinigtes Königreich) 06/2018 – 01/2022	Primäre Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse z-Score Körpergröße/-länge Sekundäre Endpunkte: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Körperproportionsverhältnis der Extremitäten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p>15 Vosoritid, 16 Placebo)</p> <p>Kohorte 2: ≥6 bis <24 Monate (n=20; 4 Sentinel, 8 Vosoritid, 8 Placebo)</p> <p>Kohorte 3: 0 bis <6 Monate (n=20; 3 Sentinel, 9 Vosoritid, 8 Placebo)</p>	<p>Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung (Sicherheit): 4 Wochen</p>	<p>Lebensqualität (ITQOL) Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM)</p>
--	--	---	--

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vosoritid	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
BMN 111-301	15 µg/kg Vosoritid Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch oder Gesäß)	15 µg/kg Placebo Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch oder Gesäß)	Keine Vorbehandlung. Verabreichung möglichst zur selben Tageszeit. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 240 bis 300 ml Flüssigkeit trinken (z. B. Wasser, Milch, Saft). Verabreichung zunächst durch Klinikmitarbeiter. Nach guter Verträglichkeit kann die Verabreichung durch Betreuungspersonen erfolgen, sobald dies durch Prüfarzt / Prüfarztin genehmigt und eine angemessene Schulung nachgewiesen wurde.
BMN 111-206	15 µg/kg Vosoritid (Kohorte 1) 30 µg/kg Vosoritid (Kohorte 2), angepasst auf 15 µg/kg/Tag, sobald die Probanden 2 Jahre alt sind Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch oder Gesäß)	Entsprechende Dosis Placebo Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch oder Gesäß)	Keine Vorbehandlung. Verabreichung möglichst zur selben Tageszeit. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden gut hydriert und ernährt sein. Verabreichung zunächst durch Klinikmitarbeiter. Nach guter Verträglichkeit kann die Verabreichung durch Betreuungspersonen erfolgen, sobald dies durch Prüfarzt / Prüfarztin genehmigt und eine angemessene Schulung nachgewiesen wurde.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT

Merkmal	Placebo (N=61)	Vosoritid 15 µg/kg (N=60)	Gesamt (N=121)
Alter an Tag 1 (Jahre)			
n	61	60	121
Mean (SD)	9,06 (2,47)	8,35 (2,43)	8,71 (2,47)
Median	9,31	7,78	8,99
Min; Max	5,1; 14,9	5,1; 13,1	5,1; 14,9

Alter an Tag 1, n (%)^a			
≥5 bis <8 Jahre	24 (39,3)	31 (51,7)	55 (45,5)
≥8 bis <11 Jahre	24 (39,3)	17 (28,3)	41 (33,9)
≥11 bis <15 Jahre	13 (21,3)	12 (20,0)	25 (20,7)
Geschlecht, n (%)^a			
Männlich	33 (54,1)	31 (51,7)	64 (52,9)
Weiblich	28 (45,9)	29 (48,3)	57 (47,1)
Ethnie, n (%)^a			
Weiß	41 (67,2)	45 (75,0)	86 (71,1)
Asiatisch	13 (21,3)	10 (16,7)	23 (19,0)
Andere	9 (14,8)	7 (11,7)	16 (13,2)
Japanisch	4 (6,6)	3 (5,0)	7 (5,8)
Mehrfach	5 (8,2)	2 (3,3)	7 (5,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (3,3)	3 (5,0)	5 (4,1)
Ethnizität, n (%)^a			
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	55 (90,2)	59 (98,3)	114 (94,2)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	6 (9,8)	1 (1,7)	7 (5,8)
Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]			
^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet			
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.2.1.1, Tabelle 14.1.6			

Tabelle 4-15: Baseline Charakteristika der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT

Merkmal	Placebo(N=61)	Vosoritid 15 µg/kg (N=60)	Gesamt (N=121)
Tanner Stadium^a, n (%)^b			
I	48 (78,7)	48 (80,0)	96 (79,3)
> I	13 (21,3)	12 (20,0)	25 (20,7)
Gewicht (kg)			
n	61	60	121
Mean (SD)	24,62 (9,07)	22,88 (7,96)	23,76 (8,55)
Median	23,00	21,33	21,50
Min; Max	11,6; 68,9	13,6; 53,0	11,6; 68,9
Gewichts z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	-1,62 (1,44)	-1,49 (1,19)	-1,56 (1,32)
Median	-1,52	-1,27	-1,45
Min; Max	-5,1; 2,6	-4,8; 1,6	-5,1; 2,6
BMI (kg/m²)			
n	61	60	121
Mean (SD)	22,64 (5,43)	22,22 (3,44)	22,43 (4,54)
Median	21,88	21,56	21,78

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	16,3; 57,8	17,7; 34,6	16,3; 57,8
BMI z-Score			
n	61	60	121
Mean (SD)	1,71 (0,61)	1,86 (0,62)	1,78 (0,61)
Median	1,73	1,90	1,85
Min; Max	0,0; 3,1	0,2; 3,2	0,0; 3,2
BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]			
^a Das Tanner-Stadium (I, >I) wird anhand des Tanner-Stadiums der Genitalien und der Brust für Männer bzw. Frauen bestimmt.			
^b Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.			
z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.			
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.2.2.1.1, Tabelle 14.1.7.1			

Tabelle 4-16: Baseline Wachstumsmessungen der Studie BMN 111-301 (FAS) - RCT

Wachstumsmessung (Einheit)	Placebo(N = 61)	Vosoritid 15 µg/kg (N = 60)	Gesamt (N = 121)
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) (cm/Jahr)			
n	61	60	121
Mean (SD)	4,06 (1,20)	4,26 (1,53)	4,16 (1,37)
Median	4,13	4,14	4,14
Min; Max	1,5; 6,7	-0,1; 6,9	-0,1; 6,9
z-Score Körpergröße			
n	61	60	121
Mean (SD)	-5,14 (1,07)	-5,13 (1,11)	-5,13 (1,09)
Median	-5,15	-5,27	-5,19
Min; Max	-7,9; -2,7	-7,7; -1,1	-7,9; -1,1
Stehhöhe (cm)			
n	61	60	121
Mean (SD)	102,94 (10,98)	100,20 (11,90)	101,58 (11,48)
Median	104,63	98,58	101,47
Min; Max	79,9; 129,3	80,1; 136,8	79,9; 136,8
Sitzhöhe (cm)			
n	61	60	121
Mean (SD)	68,46 (6,29)	66,24 (6,17)	67,36 (6,30)
Median	69,43	65,83	67,87
Min; Max	54,7; 80,9	55,5; 80,5	54,7; 80,9
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment			
n	61	60	121
Mean (SD)	2,01 (0,21)	1,98 (0,20)	2,00 (0,20)
Median	1,99	2,01	2,00

Min; Max	1,5; 2,6	1,3; 2,3	1,3; 2,6
<p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]</p> <p>Baseline AGV wurde definiert als [(Stehhöhe bei Post-Baseline Visite – Stehhöhe an Baseline)/(Datum der Post-Baseline Visite – Datum Baseline Untersuchung)] x 365,25.</p> <p>z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.2.2.1, Tabelle 14.1.7.2</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie BMN 111-206 an Baseline (FAS) – RCT

Merkmal	Sentinel-Patienten N=11	Gesamt (alle Kohorten) (randomisiert)		Kohorte 1		Kohorte 2		Kohorte 3	
		Vosoritid (randomisiert) (N=32)	Placebo (N=32)	Vosoritid (randomisiert) (N=15)	Placebo (N=16)	Vosoritid (randomisiert) (N=8)	Placebo (N=8)	Vosoritid (randomisiert) (N=9)	Placebo (N=8)
Alter beim Screening, (Monate)									
Mean (SD)	23,4 (21,0)	23,0 (16,9)	26,5 (19,3)	38,3 (10,1)	43,1 (11,5)	15,6 (5,7)	15,8 (6,3)	4,0 (0,9)	4,1 (1,0)
Median	15,0	22,0	25,5	35,0	39,5	16,5	17,5	4,0	4,0
Min; Max	3; 59	3; 54	2; 58	24; 54	28; 58	8; 22	8; 23	3; 5	2; 5
Alter an Tag 1, (Monate)									
Mean (SD)	24,71 (20,79)	24,39 (16,83)	27,82 (19,25)	39,62 (10,11)	44,33 (11,54)	17,00 (5,79)	16,87 (6,21)	5,56 (0,44)	5,76 (0,59)
Median	16,03	23,29	26,43	36,86	40,39	17,92	18,56	5,78	5,91
Min; Max	4,5; 59,8	4,8; 55,3	4,4; 59,8	25,4; 55,3	29,2; 59,8	8,7; 23,4	8,9; 23,7	4,8; 5,9	4,4; 6,5
Geschlecht, n (%)^a									
Männlich	8 (72,7)	17 (53,1)	13 (40,6)	7 (46,7)	7 (43,8)	5 (62,5)	5 (62,5)	5 (55,6)	1 (12,5)
Weiblich	3 (27,3)	15 (46,9)	19 (59,4)	8 (53,3)	9 (56,3)	3 (37,5)	3 (37,5)	4 (44,4)	7 (87,5)
Ethnie, n (%)^a									
Weiß	8 (72,7)	21 (65,6)	25 (78,1)	8 (53,3)	13 (81,3)	6 (75,0)	6 (75,0)	7 (77,8)	6 (75,0)
Asiatisch	1 (9,1)	10 (31,3)	6 (18,8)	6 (40,0)	3 (18,8)	2 (25,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	2 (25,0)
Japanisch	0	4 (12,5)	4 (12,5)	2 (13,3)	3 (18,8)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (11,1)	0
Andere	1 (9,1)	6 (18,8)	2 (6,3)	4 (26,7)	0	1 (12,5)	0	1 (11,1)	2 (25,0)
Mehrfach	2 (18,2)	1 (3,1)	0	1 (6,7)	0	0	0	0	0
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0	0	1 (3,1)	0	0	0	1 (12,5)	0	0
Ethnizität, n (%)^a									
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	11 (100,0)	29 (90,6)	29 (90,6)	14 (93,3)	15 (93,8)	8 (100,0)	8 (100,0)	7 (77,8)	6 (75,0)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0	3 (9,4)	3 (9,4)	1 (6,7)	1 (6,3)	0	0	2 (22,2)	2 (25,0)
Gewicht (kg)									
n	11	32	32	15	16	8	8	9	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	10,12 (3,70)	10,20 (3,83)	10,55 (4,31)	13,42 (2,78)	13,74 (3,69)	9,00 (1,31)	8,38 (1,95)	5,91 (0,65)	6,36 (0,72)
Median	9,28	9,60	10,29	13,50	12,77	9,00	7,70	5,88	6,54
Min; Max	5,2; 15,0	5,2; 19,1	5,2; 24,9	8,7; 19,1	10,0; 24,9	7,0; 10,7	6,7; 12,5	5,2; 6,9	5,2; 7,2
Gewichts z-Score									
n	11	32	32	15	16	8	8	9	8
Mean (SD)	-1,41 (0,73)	-1,49 (1,26)	-1,59 (1,44)	-1,05 (1,42)	-1,33 (1,35)	-1,90 (1,01)	-2,68 (1,67)	1,85 (1,00)	-1,02 (0,81)
Median	-1,68	-1,05	-1,47	-0,73	-1,58	-1,58	-2,49	-2,10	-0,98
Min; Max	-2,2; 0,3	-3,9; 0,9	-4,9; 2,1	-3,9; 0,9	-3,1; 2,1	-3,5; -0,7	-4,9; -0,1	-3,0; -0,4	-2,7; -0,3
BMI (kg/m²)									
n	11	32	32	15	16	8	8	9	8
Mean (SD)	20,06 (1,87)	19,48 (2,45)	20,14 (2,39)	20,87 (2,48)	21,46 (2,34)	18,80 (1,58)	18,82 (1,64)	17,78 (1,74)	18,80 (1,68)
Median	20,13	19,66	20,25	20,79	20,80	18,17	18,52	18,12	18,36
Min; Max	17,6; 23,9	15,1; 26,1	16,4; 27,9	15,5; 26,1	18,8; 27,9	17,1; 21,6	17,0; 21,3	15,1; 19,8	16,4; 21,3
BMI z-Score									
n	4	15	16	15	16	0	0	0	0
Mean (SD)	2,79 (0,98)	2,52 (1,15)	2,77 (0,75)	2,52 (1,15)	2,77 (0,75)	-	-	-	-
Median	2,81	2,70	2,63	2,70	2,63	-	-	-	-
Min; Max	1,8; 3,7	-0,6; 4,4	1,7; 4,3	-0,6; 4,4	1,7; 4,3	-	-	-	-
z-Score Körpergröße									
n	11	32	32	15	16	8	8	9	8
Mean (SD)	-4,15 (0,65)	-3,79 (0,97)	-4,28 (1,48)	-4,27 (0,81)	-5,13 (1,15)	-3,39; (0,84)	-4,21 (1,24)	-3,34 (1,02)	-2,65 (0,79)
Median	-4,28	-3,76	-4,12	-4,19	-4,99	-3,50	-4,02	-3,09	-2,60
Min; Max	-4,9; -2,6	-5,9; -2,2	-7,2; -1,5	-5,9; -3,1	-7,2; -3,0	-4,8; -2,2	-5,8; -2,0	-5,7; -2,2	-3,8; -1,5
Höhe (cm)									
n	11	32	32	15	16	8	8	9	8
Mean (SD)	69,76 (12,16)	70,90 (10,42)	70,84 (10,88)	79,77 (4,87)	79,38 (6,79)	69,16 (5,60)	66,45 (6,68)	57,65 (1,91)	58,15 (2,83)
Median	67,60	72,83	70,28	77,83	78,22	68,47	65,68	58,53	57,18
Min; Max	54,5; 88,5	54,7; 89,3	54,6; 94,5	72,3; 89,3	69,8; 94,5	62,2; 79,2	57,4; 80,1	54,7; 60,1	54,6; 62,4
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) (cm/Jahr)									
n	11	32	32	15	16	8	8	9	8
Mean (SD)	13,39 (8,64)	11,06 (7,57)	9,60 (7,74)	4,74 (1,68)	4,20 (1,78)	11,51 (4,66)	10,55 (4,78)	21,19 (2,80)	19,45 (7,55)
Median	10,27	7,10	5,33	5,27	4,14	12,81	10,97	22,32	20,33
Min; Max	5,2; 30,2	0,6; 25,3	0,3; 29,7	0,6; 7,3	0,3; 7,8	3,9; 18,5	2,5; 16,0	16,4; 25,3	4,8; 29,7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment									
n	11	32	32	15	16	8	8	9	8
Mean (SD)	2,60 (0,46)	2,60 (0,41)	2,52 (0,36)	2,35 (0,17)	2,25 (0,19)	2,65 (0,30)	2,68 (0,33)	2,99 (0,47)	2,87 (0,21)
Median	2,57	2,50	2,47	2,36	2,28	2,59	2,72	3,04	2,92
Min; Max	1,9; 3,4	2,0; 4,0	1,9; 3,2	2,0; 2,7	1,9; 2,5	2,3; 3,1	2,1; 3,1	2,5; 4,0	2,6; 3,2

BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]

^aDie Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Teilnehmer in der vollständigen Analysegruppe jeder Spalte als Nenner berechnet.

Für die Probanden in den Kohorten 1 und 2 ist AGV bei Studienbeginn definiert als [(Größe bei Studienbeginn - letzte Größenmessung in 111-901 6 Monate vor Studienbeginn)/(Datum des Studienbeginns - Datum der letzten Größenmessung in 111-901 6 Monate vor Studienbeginn)] x 365,25. Für Probanden in Kohorte 3 wird stattdessen die Körpergröße 3 Monate vor Baseline in 111-901 oder 111-206 verwendet.

Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.

Bei der für die BMI-Berechnung verwendeten Körpergröße hat bei Probanden im Alter von < 24 Monaten die Körperlänge Vorrang vor der Stehhöhe. Bei Probanden, die bei Studienbeginn < 24 Monate und in Woche 52 >= 24 Monate alt sind, hat die Körperlänge Vorrang.

BMI-z-Scores wurden nur für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter abgeleitet.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 10.2.1.1; Tabelle 10.2.3, Tabelle 14.1.5.2; Tabelle 14.1.5.3; Tabelle 14.1.5.4; Tabelle 14.1.6.1.2; Tabelle 14.1.6.1.3; Tabelle 14.1.6.2.1.1; Tabelle 14.1.6.2.1.2; Tabelle 14.1.6.2.1.3; Tabelle 14.1.6.2.1.4

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie BMN 111-301

Die Studie BMN 111-301 (NCT03197766) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid bei Kindern mit Achondroplasie im Alter von 5 bis <18 Jahren. Die Studienteilnehmer wurden mittels zentraler 1:1 Randomisierung einem der zwei Studienarme zugeteilt und erhielten entweder 15 µg/kg Vosoritid oder Placebo. Sie hatten eine durch körperliche Merkmale, radiologische Befunde und durch einen Gentest bestätigte Diagnose der Achondroplasie und zuvor mindestens 6 Monate an einer Beobachtungsstudie (Studie BMN 111-901; NCT01603095) teilgenommen, wodurch zu Baseline Wachstumsdaten über mindestens 6 Monate vorlagen. Sie sollten in der Lage sein, zu gehen und ohne Hilfe zu stehen. Die Betreuungspersonen sollten bereit sein, tägliche Injektionen zu verabreichen und ein dazu erforderliches Training zu absolvieren.

Diese Teilnahme an Studie BMN 111-901 war erforderlich, um für die Studie BMN 111-301 die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für Baseline zu bestimmen, basierend auf einheitlichen Wachstumsmessungen. Die Beobachtungsstudie BMN 111-901 war eine multizentrische, multinationale Studie zur Durchführung spezifischer Wachstumsmessungen bei 342 (Australien: n=49; Frankreich: n=8; Deutschland: n=10; Japan: n=15; Spanien: n=44; Türkei: n=6; Vereinigtes Königreich: n=36; USA: n=174) pädiatrischen Probanden mit genetisch bestätigter Achondroplasie im Alter von 0 Monaten bis ≤17 Jahren, die für eine spätere Aufnahme in zukünftige von BioMarin durchgeführte Studien in Betracht gezogen wurden. Die Einschlusskriterien deckten sich (mit Ausnahme der Altersspanne) mit denen der Studie BMN 111-301. Die Wachstumsmessungen fanden in den Monaten 0, 3 und 6 und dann in 3-monatigen Abständen statt und umfassten die Stehhöhe und Sitzhöhe, aus denen die Wachstumsgeschwindigkeit, die z-Scores für Körpergröße und das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment berechnet wurden. Es wurde kein Studienmedikament verabreicht.

In Studie BMN 111-301 wurden insgesamt 121 Probanden aufgenommen, davon wurden 61 in die Placebo-Gruppe und 60 in die Vosoritid-Gruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 4 Strata: Geschlecht (jeweils ca. 50% bis max. 55%, um ein

Geschlechtergleichgewicht zu erreichen) und Tanner-Stadium der pubertären Entwicklung (Stadium I und >I, wobei Stadium >I nicht mehr als 20% sein sollte). Zwei Teilnehmer wurden entsprechend der Stratifizierung im ursprünglichen Protokoll (vor Protokolländerung 2) nach Alter und Geschlecht randomisiert. Ein separates japanisches Randomisierungsschema sah keine Obergrenze von 20% vor. Zwei japanische Probanden wurden mit Tanner-Stadium II rekrutiert, so dass die 20%-Obergrenze um 1% überschritten wurde.

Das Screening-Verfahren wurde zwischen Tag -30 und -1 durchgeführt. Die Probanden wurden am Tag 1 für die Behandlung randomisiert. Nach der ersten Dosis an Tag 1 fanden geplante Studienvisiten an den Tagen 2, 3, 10 und in den Wochen 6, 13, 26, 39 und 52 in der Klinik statt. Eine Sicherheits-Nachuntersuchung fand in Woche 56 (für Protokolländerung 4) oder Woche 54 (für Protokoll Änderung 3) statt, die jedoch entfiel, wenn die Probanden innerhalb der 4 oder 2 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments an der Erweiterungsstudie BMN 111-302 teilnahmen. Während des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden Wirksamkeit (anthropometrische Messungen), Knochenmorphologie/-pathologie und Knochenstoffwechsel, HRQoL (PedsQLTM, QoLISSY[®]), funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM[®]), Pharmakokinetik, Sicherheit und Immunogenität erfasst.

Für die Dauer der 52-wöchigen Behandlungszeit erhielten die Probanden entweder eine tägliche subkutane Injektion Vosoritid 15 µg/kg oder Placebo. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte zunächst durch das Studienpersonal in der Klinik. Nachdem Vosoritid oder Placebo gut vertragen wurde und bestimmte Kriterien wie Schulung zu Lagerung, Verabreichung, Dokumentation und Erlaubnis des Studienarztes erfüllt waren, konnte die Studienmedikation durch die Betreuungsperson zu Hause oder im Bedarfsfall durch eine häusliche Krankenpflege verabreicht werden.

Das mittlere Alter (SD) der Studienteilnehmer lag bei 8,71 (2,47) Jahren und war in der Vosoritid-Gruppe etwas niedriger (8,35 [2,43] Jahre) als in der Placebo-Gruppe (9,06 [2,47] Jahre). In beiden Behandlungsgruppen waren die jüngsten Probanden 5,1 Jahre alt, die ältesten 13,1 Jahre in der Vosoritid- und 14,9 Jahre der Placebo-Gruppe. Die Vosoritid-Gruppe hatte mehr Probanden im Alter von ≥ 5 bis < 8 Jahren (31 [51,7%] Probanden) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (24 [39,3%] Probanden) und weniger Probanden im Alter von ≥ 8 bis < 11 Jahren (17 [28,3%] versus 24 [39,3%] Probanden in der Placebo Gruppe). 52,9% aller Studienteilnehmer waren männlich; ihr Anteil war etwas geringer in der Vosoritid-Gruppe (51,7%) als in der Placebo-Gruppe (54,1%) (Tabelle 4-14).

Die meisten Studienteilnehmer (79,3%) waren vorpubertär (Tanner-Stadium I) und 20,7% waren im Tanner-Stadium >I. Hinsichtlich der Ausgangsmerkmale des Körpergewichts und des Wachstums waren die Behandlungsgruppen im Allgemeinen ausgeglichen. Der gesamte mittlere Gewichts-z-Score bei Baseline lag -1,56 SDs unter dem Durchschnitt und der gesamte mittlere BMI-z-Score lag 1,78 SDs über dem Durchschnitt. Die mittlere (SD) Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen an Baseline war ebenfalls ähnlich; 4,06 (1,20) cm/Jahr in der Placebo-Gruppe und 4,26 (1,53) cm/Jahr in der Vosoritid-Gruppe, mit einer breiten Verteilung (Bereich 1,5 bis 6,7 cm/Jahr in der Placebo-Gruppe und Bereich -0,1 bis 6,9 cm/Jahr in der Vosoritid-Gruppe).

Die mittlere (SD) Steh- und Sitzhöhe sowie das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten an Baseline war in der Vosoritid-Gruppe leicht niedriger (100,20 [11,91] cm, 66,24 [6,17] cm und 1,98 [0,20] cm, bzw.), verglichen mit Placebo (102,94 [10,98] cm, 68,46 [6,29] cm und 2,01 [0,21] cm, was auf die etwas jüngere Population (mehr Probanden im Alter von ≥ 5 bis < 8 Jahren) in der Vosoritid-Gruppe zurückgeführt werden kann.

Nach 52 Wochen Behandlung beendeten alle 61 Probanden in der Placebogruppe und 58 von 60 Probanden in der Vosoritid-Gruppe die Studie BMN 111-301. Gründe für den Therapieabbruch und folgenden Studienabbruch in der Vosoritid-Gruppe waren ein unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten (1,7%) (Angst vor der Injektion) sowie der Wunsch eines anderen Patienten (1,7%) aufgrund von Schmerzen während der Injektion.

Insgesamt nahmen 24 klinische Zentren aus 7 Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) an der Studie teil, mit einer Obergrenze von 11 Probanden an jedem Standort. Zwei Zentren aus Deutschland waren mit insgesamt 10 Patienten beteiligt. Von den eingeschlossenen Probanden waren 71,1% weiß, 19% waren asiatischer Herkunft, 5,8% waren von mehrfacher Ethnie und 4,1% waren schwarzer oder afroamerikanischer Herkunft.

Die Studienteilnehmer hatten im Anschluss an diese Studie die Möglichkeit, die Behandlung in der offenen Erweiterungsstudie BMN 111-302 fortzusetzen.

Studie BMN 111-206

Die Studie BMN 111-206 (NCT03583697) war eine 52-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 2-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Wirksamkeit von Vosoritid auf das Wachstum bei Säuglingen und jüngeren Kindern mit genetisch bestätigter Achondroplasie von Geburt bis zum Alter von 60 Monaten (5 Jahre). Explorative Zielkriterien in Bezug auf medizinische Komplikationen von Achondroplasie wurden ebenfalls ausgewertet.

Die Studienteilnehmer wurden in drei Alterskohorten eingeteilt, die gestaffelt rekrutiert wurden, beginnend mit der ältesten Gruppe (Kohorte 1), basierend auf dem Alter während des Screenings. Jede Kohorte umfasste mindestens drei Sentinel-Patienten, die unverblindet Vosoritid als tägliche Einzeldosis von 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ erhielten, um kurzfristig die Sicherheit und Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik abzuschätzen, bevor die Kohorte für die anderen Probanden geöffnet wurde. Die weiteren Probanden wurden anschließend randomisiert, um Vosoritid in einer täglichen Dosis von 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oder Placebo für die Dauer der Studie zu erhalten.

Innerhalb der Kohorten 1 und 2 wurden die Probanden nach Alter stratifiziert:

Kohorte 1: Kinder im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten (n=4 Sentinel Probanden, die unverblindet Vosoritid erhielten; n=31 weitere Probanden, die 1:1 zu Vosoritid (n=15) oder Placebo (n=16) randomisiert wurden), stratifiziert nach Alter (≥ 24 bis < 36 Monate und ≥ 36 Monate bis < 60 Monate).

Kohorte 2: Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 24 Monaten ($n=4$ Sentinel Probanden, die unverblindet Vosoritid erhielten; $n=16$ weitere Probanden, die 1:1 zu Vosoritid ($n=8$) oder Placebo ($n=8$) randomisiert wurden, stratifiziert nach Alter (≥ 6 Monate bis < 15 Monate und ≥ 15 Monate bis < 24 Monate)

Kohorte 3: Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten ($n=3$ Sentinel Probanden, die unverblindet Vosoritid erhielten; $n=17$ weitere Probanden, die 1:1 zur Behandlung ($n=9$) oder Placebo ($n=8$) randomisiert wurden. Die Behandlung begann im Alter von ≥ 3 Monaten bis < 6 Monaten nach 3 Monaten Beobachtung.

In Japan wurden die Probanden innerhalb jeder Kohorte nach einem separaten Randomisierungsschema randomisiert, jedoch nicht innerhalb der Altersstratifizierung, da die Teilnehmerzahl zu gering war.

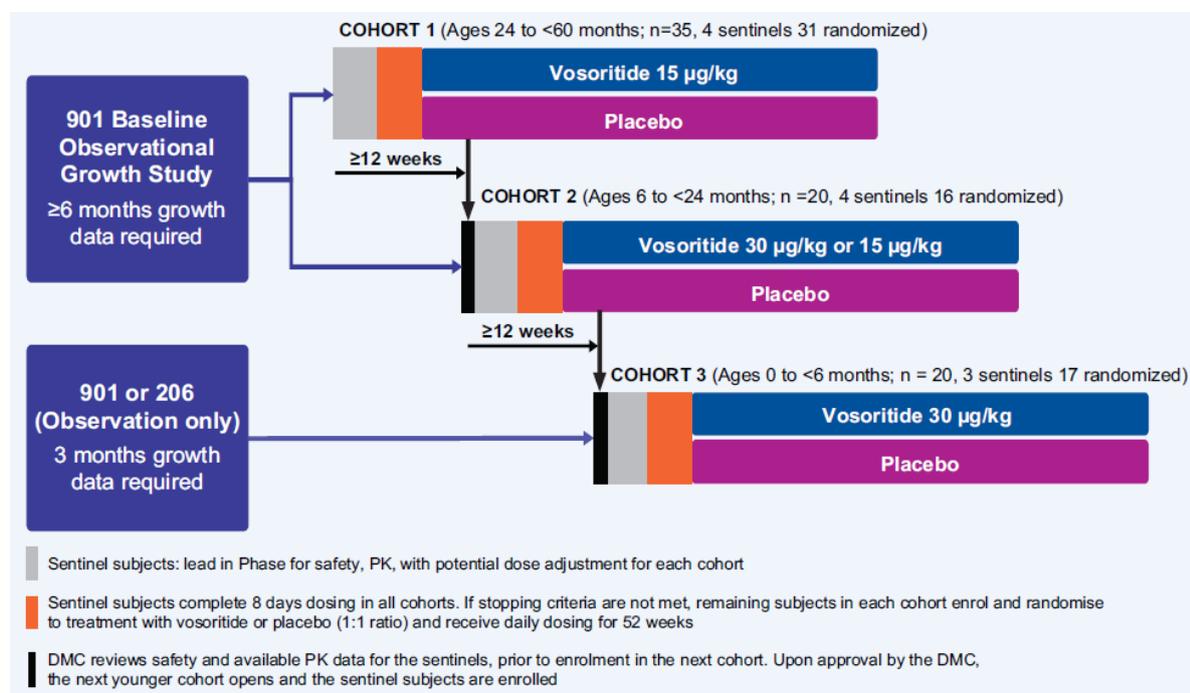


Abbildung 4-2: Studiendesign BMN 111-206

Vor Eintritt in die Studie BMN 111-206 wurden die Kinder in der Studie BMN 111-901 beobachtet. Die Teilnahme an Studie BMN 111-901 war erforderlich, um mindestens 6 Monate Wachstumsdaten für die Kohorten 1 und 2, und mindestens 3 Monate Wachstumsdaten für die Kohorte 3 als Baseline-Daten für die Studie BMN 111-206 zu gewinnen. Studie BMN 111-901 ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, multinationale Studie zur Erhebung von Baseline-Wachstumsdaten bei pädiatrischen Probanden mit genetisch bestätigter Achondroplasie, die für eine spätere Aufnahme in zukünftige von BioMarin durchgeführte Studien in Betracht gezogen werden. Die Einschlusskriterien decken sich (mit Ausnahme der Altersspanne) mit denen der Studie BMN 111-206.

Um genaue Baseline-Messungen für Studie BMN 111-206 zu erhalten, konnten geeignete Probanden für Kohorte 3 (0 Monate bis <3 Monate alt) direkt in Studie BMN 111-206 aufgenommen werden und eine dreimonatige Beobachtungsphase vor Beginn der Behandlung mit Vosoritid durchlaufen, oder in der Studie BMN 111-901 für eine mindestens 3-monatige Wachstumsbeobachtung vor der Behandlung unmittelbar vor dem Übergang in Studie BMN 111-206 registriert werden.

Das Screening-Verfahren wurde zwischen Tag -30 und -1 durchgeführt. Die Probanden wurden am Tag 1 für die Behandlung randomisiert. Nach der ersten Dosis an Tag 1 fanden geplante Studienvisiten an den Tagen 2, 3, 8 (± 1 Tag) und in den Wochen 3, 6, 13, 20, 26, 39 und 52 (jeweils ± 7 -Tage) statt. Eine Sicherheits-Nachuntersuchung fand in Woche 56 statt.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 dieser Studie (Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate) von Relevanz. Daten für Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) sind aufgeführt, liegen jedoch außerhalb des Anwendungsgebiets.

Im Allgemeinen waren in Kohorte 1 die demografischen Ausgangsdaten und Baseline-Charakteristika zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe vergleichbar (Tabelle 4-17). Das Alter der Teilnehmer in der Kohorte 1 (≥ 24 bis <60 Monaten) reichte von 24 bis 58 Monate beim Screening (Zeitpunkt, an dem die Teilnehmer in die Alterskohorten eingeschrieben wurden), und von 25,4 bis 59,8 Monate am Tag 1 der Studie und der Studienbehandlung. Mädchen waren zu 53,3% (Vosoritid-Gruppe) und 56,3% (Placebo-Gruppe) vertreten. Die meisten Teilnehmer waren weiß (53,3% in Vosoritid- und 81,3% in der Placebo-Gruppe), gefolgt von asiatischer Herkunft (31,6% in Vosoritid- und 18,8% in der Placebo-Gruppe). Von diesen waren 10,5% in der Vosoritid- und 18,8% in der Placebogruppe Japaner.

Die Placebo-Gruppe wies ein größeres Größendefizit als die Vosoritid-Gruppe auf (-5,13 SDS unter der durchschnittlichen Statur verglichen mit -4,27 SDS), dies ist auf den Altersunterschied zwischen den Gruppen (39,62 Monate vs. 44,33 Monate) zurückzuführen. Der mittlere z-Score für Gewicht lag zwischen 1,05 SDS und 1,33 SDS unter dem von Kindern mit durchschnittlicher Statur, und der BMI-z-Score reichte von 2,52 SDS bis 2,77 SDS über dem von überdurchschnittlich großen Kindern.

Die durchschnittliche Körpergröße bei Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen war gut vergleichbar (Vosoritid: 79,77 cm und Placebo: 79,38 cm). Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn war bei den mit Vosoritid behandelten Teilnehmern etwas höher (Vosoritid: 4,47 cm/Jahr und Placebo: 4,20 cm/Jahr). Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment (Vosoritid: 2,35 [0,17]; Placebo: 2,25 [0,19]) war bei Studienbeginn vergleichbar. Auch die anderen Wachstumsmaße (Oberkörperlänge, Kopfumfang, Armspannweite, Oberarmlänge, Unterarmlänge, Oberschenkellänge [Oberschenkel], Knie- bis Fersenlänge und Schienbeinlänge) waren bei Studienbeginn vergleichbar.

Insgesamt wurden 75 Teilnehmer an 16 klinischen Zentren weltweit in die Studie BMN 111-206 eingeschlossen. Kohorte 1 umfasste davon 31 randomisierte Patienten (15 zu Vosoritid und 16 zu Placebo) und 4 Sentinel-Patienten. Nach 52 Wochen Behandlung beendeten alle Probanden der Kohorte 1 die Studie BMN 111-206. Die Studienteilnehmer hatten anschließend die Möglichkeit, die Behandlung in der offenen Erweiterungsstudie BMN 111-208 fortzusetzen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da Achondroplasie weltweit weitestgehend durch dieselbe Mutation im *FGFR3* verursacht wird und sehr geringe inter-individuelle Unterschiede zeigt, ist davon auszugehen, dass sich die beschriebenen Resultate der internationalen Studien auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen lassen. Um dies zu bestätigen, wurden für die Studie BMN 111-301 sämtliche Ergebnisse zu den z-Scores der Körpergröße, welche gemäß Definition von einer Referenzpopulation (Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC in den USA) abhängen, neu berechnet basierend auf a) einer deutschen Referenzpopulation und b) einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Die Ergebnisse dieser Analysen bestätigen eine exzellente Übertragbarkeit der in den Studien erhobenen Daten auf die deutsche bzw. europäische Referenzpopulation.

Die Resultate basierend auf den deutschen/europäischen Referenzpopulationen und Achondroplasiekohorten werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BMN 111-301	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
BMN 111-206	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei BMN 111-301 handelt es sich um eine Studie mit zentraler Erzeugung der Randomisierungssequenz unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (Interactive Web/Voice Response System, IXRS), sowie verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl die Probanden und deren Eltern als auch Prüffärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Vosoritid und Placebo waren auf die gleiche Weise verpackt und beschriftet. Vosoritid-Placebo war im Aussehen mit Vosoritid vergleichbar, wurde auf dieselbe Weise rekonstituiert und enthielt alle Bestandteile des Arzneimittels (mit Ausnahme von Vosoritid). Die Finalisierung des Statistischen Analyseplans, welche am 5. November 2019 erfolgte, liegt deutlich vor Datenbankschluss am 5. Dezember 2019. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossene Studie BMN 111-301 deshalb als niedrig eingeschätzt.

In der Studie BMN 111-206 erfolgte eine adäquate Randomisierung mittels zentraler Erzeugung der Randomisierungssequenz unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (Interactive Web/Voice Response System, IXRS), IXRS). Der pharmazeutische Unternehmer und das Studienpersonal vor Ort waren gegenüber dem Code für die Behandlungszuweisungen verblindet, womit eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet wurde. Ebenfalls waren die Probanden und deren Eltern als auch Prüffärzte und Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Studienmedikation verblindet. Vosoritid und Placebo wurden auf die gleiche Weise verpackt und beschriftet. Vosoritid-Placebo war im Aussehen mit Vosoritid vergleichbar, wurde auf dieselbe Weise rekonstituiert und enthielt alle Bestandteile des Arzneimittels (mit Ausnahme von Vosoritid). Die Finalisierung des Statistischen Analyseplans, welche am 18. Oktober 2021 erfolgte, lag deutlich vor Datenbankschluss am 14. Februar 2022. Im Protokoll und Studienbericht waren die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die eingeschlossene Studie BMN 111-206 deshalb als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Jährliche Wachstums- geschwindigkeit	z-Score Körpergröße	Verhältnis Ober- zu Unterkörperseg- ment
BMN 111-301	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
BMN 111-206	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

Studie	Körperpro- portionen- verhältnisse	Lebensqualität PedsQL™	Lebensqualität QoLISSY®	Lebensqualität ITQOL	Funktionelle Selbständigkeit WeeFIM®
BMN 111-301	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
BMN 111-206	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse
BMN 111-301	Ja
BMN 111-206	Ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	<p>Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; Annualized Growth Velocity) in Woche 52 gegenüber Baseline (12 Monate) war primärer Endpunkt.</p> <p>Für Baseline wurde die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) in der Run-in-Studie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe mindestens 6 Monate vor Eintritt in Studie BMN 111-301.</p> <p>Für ein gegebenes Intervall [Datum1, Datum2] wurde die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wie folgt bestimmt:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge [Datum 2 - Datum 1] (Tage)}} \times 365,25$

Die Messung der Körpergröße erfolgte gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.

Die Messungen (Körpermaße und -form) wurden bei jeder Studienvisite ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der ersten Messung beim Screening) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden zu jedem Zeitpunkt drei Messungen durchgeführt, für die der Mittelwert erhoben wurde.

Um Vergleichbarkeit und Konsistenz der Messungen zwischen Baseline und Woche 52 zu gewährleisten, wurden die Messungen während der Run-in-Phase (Studie BMN 111-901) von denselben Zentren durchgeführt, die später die Probanden in diese Studie (BMN 111-301) aufnahmen.

Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden), zudem grafisch als Box-Plots.

Die Veränderung von AGV wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen AGV in Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Effektgröße wurde nachträglich mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI]) geschätzt.

Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.

BMN 111-206 Die Veränderung von AGV in Woche 52 gegenüber Baseline (12 Monate) ist sekundärer Endpunkt.

Für Baseline wird AGV (cm/Jahr) in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe mindestens 6 Monate vor Eintritt in Studie BMN 111-206.

Für ein gegebenes Intervall [Datum 1, Datum 2] wird AGV wie folgt definiert:

$$\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge (Tage)}} \times 365,25$$

wobei die Intervalllänge in Tagen als Datum 2 - Datum 1 berechnet wird.

Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.

Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt.

AGV (cm/Jahr) wird für die folgenden Erhebungszeitpunkte berechnet:

- Baseline: [Datum der letzten Körpergrößenmessung in BMN 111-901, mindestens 6 Monate vor dem Datum der Visite an Tag 1 in BMN 111-206, Datum des Tages 1]
- Woche 13: [Datum von Tag 1, Datum von Woche 13]
- Woche 26: [Datum von Tag 1, Datum von Woche 26]

- Woche 39: [Datum von Tag 1, Datum von Woche 39]
- Woche 52 (12-monatig): [Datum des Tages 1, Datum der Woche 52]

Bei der Berechnung der AGV wird eine abgeleitete Stehhöhe berechnet, falls die Stehhöhe nicht gemessen wurde, aber die Körperlänge verfügbar ist.

Die absoluten Werte zu Baseline, Woche 26 und Woche 52 sowie die Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline werden zusammengefasst und nach Kohorten und insgesamt präsentiert.

Die Veränderung wird für jeden Probanden als Differenz zwischen AGV in Woche 26 und Woche 52 gegenüber Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Effektgröße wurde post-hoc mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI]) geschätzt.

Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population (randomisiert), die alle randomisierten Probanden einschloss.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurde auf Studienebene jeweils mit „niedrig“ eingestuft (4.3.1.2.2). Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie.

In beiden Studien waren sowohl Prüffärzte als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analysen basierten auf der FAS-Population (Studie BMN 111-301) und der FAS-Population (randomisiert) (Studie BMN 111-206), mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird deshalb für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT

AGV (cm/Jahr)	Placebo (N = 61)	Vosoritid 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	4,06 (1,20)	4,26 (1,53)
Median	4,13	4,14
Min; Max	1,5; 6,7	-0,1; 6,9
Woche 52		
n	61	60 ^c
Mean (SD)	3,94 (1,07)	5,61 (1,05)
Median	3,97	5,75
Min; Max	1,3; 6,5	2,3; 8,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	-0,12 (1,74)	1,35 (1,71)
Median	-0,37	1,44
Min; Max	-3,6; 4,5	-2,1; 6,5
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,13 (-0,18; 0,45)	1,71 (1,40; 2,01)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	1,57 (1,22; 1,93)	
P-Wert ^b	<0,0001	
SMD (95%KI) ^d	1,62 (1,20; 2,03)	
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz		
^a Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
^b Zweiseitiger p-Wert.		
^c Zwei Probanden in der Vosoritid-Gruppe brachen die Studie vor Woche 52 ab. Die Werte für diese 2 Probanden wurden für diese Analyse imputiert.		
^d Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges' g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das		

zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Alter bei Baseline, die Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn und Bseline für z-Score Körpergröße.

AGV bei einem Post-Baseline-Visite ist definiert als $[(\text{Stehhöhe bei Post-Baseline-Visite} - \text{Stehhöhe bei Baseline}) / (\text{Datum der Post-Baseline-Visite} - \text{Datum der Baseline-Bewertung})] \times 365,25$.

Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d.h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um AGV in Woche 52 zu berechnen.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.1.1.1, Tabelle 14.2.1.2,

BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_AGV vom 20. April bis 2. Juni 2023

Die LS Mean Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 im Vergleich zu Baseline 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 standardisierte Mittelwertdifferenz (95%KI) liegt mit 1,62 (1,20; 2,03) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist.

Per Protokoll-Analyse

Die Ergebnisse in der PP-Population (Placebo n=57, Vosoritid n=56) waren ähnlich wie die der FAS ANCOVA-Analyse. Die LS Mean Veränderung im Vergleich zu Baseline lag bei 0,22 cm/Jahr (95% KI: -0,16; 0,59) in der Placebo-Gruppe und 1,80 cm/Jahr (95% KI: 1,45; 2,16) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war ebenso statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid (1,58, 95% KI: 1,22; 1,95; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse - RCT

AGV (cm/Jahr)	Placebo (N = 61)	Vosoritid 15 µg/kg (N = 60)
Per Protokoll		
Baseline		
n	57	56
Mean (SD)	4,09 (1,22)	4,22 (1,54)
Median	4,21	4,10
Min; Max	1,5; 6,7	-0,1; 6,9
Woche 52		
n	57	56
Mean (SD)	3,96 (1,07)	5,66 (0,99)
Median	3,90	5,75
Min; Max	1,3; 6,5	2,8; 8,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	57	56
Mean (SD)	-0,13 (1,79)	1,43 (1,73)
Median	-0,47	1,60
Min; Max	-3,6; 4,5	-2,1; 6,5
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,22 (-0,16; 0,59)	1,80 (1,45; 2,16)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	1,58 (1,22; 1,95)	
P-Wert ^c	<0,0001	
SMD (95% KI) ^f	1,66 (1,22; 2,09)	
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz		
^a Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um AGV in Woche 52 zu berechnen		
^b Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
^c Zweiseitiger p-Wert		
LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und Baseline für den z-Score Körpergröße.		
AGV bei einer Post-Baseline-Visite ist definiert als [(Stehhöhe bei Post-Baseline-Visite - Stehhöhe bei Baseline)/(Datum der Post-Baseline-Visite - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020, Tabelle 14.2.1.3, BMN 111-301_Zusätzliche Analysen_AGV vom 20. April bis 2. Juni 2023		

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen

Alle Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen deckten sich mit den primären ANCOVA-Ergebnissen und waren statistisch signifikant zu Gunsten von Vosoritid. Das Ergebnis für die Population ohne Gliedmaßen-Verlängerung oder Hormontherapie ist etwas besser als für die Gesamtgruppe und zeigt den 'reinen' Vosoritid-Effekt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) - RCT

AGV (cm/Jahr)	Placebo (N = 61)	Vosoritid 15 µg/kg (N = 60)
Washout Modell^a		
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	4,06 (0,15)	4,26 (0,20)
Median	-	-
Min; Max	1,5; 6,7	-0,1; 6,9
Woche 52		
n	61	60
Mean (SD)	3,94 (0,14)	5,57 (0,15)
Median	-	-
Min; Max	1,3; 6,5	0,9; 8,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	61	60
Mean (SD)	-0,12 (0,22)	1,31 (0,23)
Median	-	-
Min; Max	-3,6; 4,5	-4,6; 6,5
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,10 (-0,22; 0,42)	1,64 (1,32; 1,96)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	1,54 (1,17; 1,91)	
P-Wert ^c	<0,0001	
SMD (95% KI) ^f	1,54 (1,08; 1,99)	
FAS (Nur Probanden, die die Studie abgeschlossen haben)^d		
Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	4,06 (1,20)	4,26 (1,54)
Median	4,13	4,14
Min; Max	1,5; 6,7	-0,1; 6,9
Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	3,94 (1,07)	5,67 (0,98)
Median	3,97	5,75
Min; Max	1,3; 6,5	2,8; 8,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	-0,12 (1,74)	1,41 (1,71)
Median	-0,37	1,53
Min; Max	-3,6; 4,5	-2,1; 6,5
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,11 (-0,20; 0,42)	1,73 (1,42; 2,04)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	1,62 (1,27; 1,98)	
P-Wert ^c	<0,0001	
SMD (95% KI) ^f	1,70 (1,26; 2,12)	
Ausschluss von Untersuchungen nach Absetzen der Behandlung mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon^{a,e}		
Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	4,09 (1,19)	4,26 (1,53)
Median	4,17	4,14
Min; Max	1,5; 6,7	-0,1; 6,9
Woche 52		
n	60	60
Mean (SD)	3,98 (1,04)	5,61 (1,05)
Median	3,99	5,75
Min; Max	1,3; 6,5	2,3; 8,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	-0,11 (1,75)	1,35 (1,71)
Median	-0,34	1,44

Min; Max	-3,6; 4,5	-2,1; 6,5
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,18 (-0,13; 0,50)	1,72 (1,42; 2,02)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	1,53 (1,18; 1,88)	
P-Wert ^c	<0,0001	
SMD (95% KI) ^f	1,61 (1,19; 2,03)	

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

^a Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um AGV in Woche 52 zu berechnen

^b Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.

^c Zweiseitiger p-Wert

^d Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht berücksichtigt.

^e Daten zensiert vom Zeitpunkt der Gliedmaßenverlängerung oder des Wachstumshormons.

^f Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.

LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und Baseline für den z-Score Körpergröße.

AGV bei einer Post-Baseline-Visite ist definiert als [(Stehhöhe bei Post-Baseline-Visite - Stehhöhe bei Baseline)/(Datum der Post-Baseline-Visite - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; 10.4.1.1.2, Tabelle 14.2.1.4, Tabelle 14.2.1.5, Table 14.2.1.6; BMN 111-301 Zusätzliche Analysen AGV vom 20. April bis 2. Juni 2023

Ein Unterschied in der Wirkung auf die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zwischen Placebo und Vosoritid wurde bereits in Woche 26 beobachtet und blieb bis Woche 52 erhalten. Zusammenfassende Daten zu Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf sind in Abbildung 4-3 dargestellt.

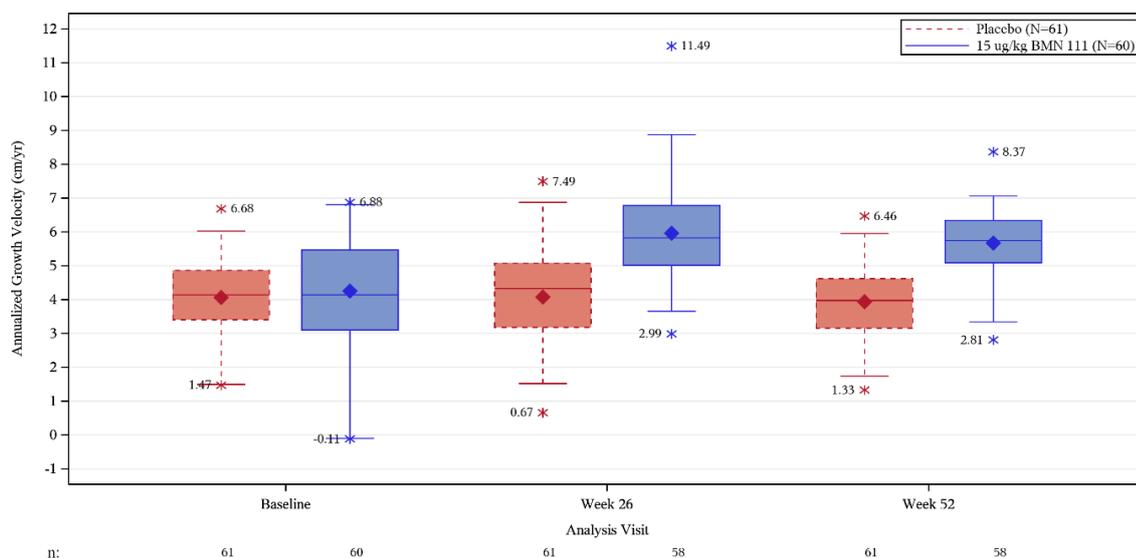


Abbildung 4-3: Box Plot von Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]

Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mittelwert (Rautensymbol)

und das 2,5. und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stellen Ausreißer dar.

AGV bei einer Post-Baseline-Visite ist definiert als $[(\text{Stehhöhe bei Post-Baseline-Visite} - \text{Stehhöhe bei Baseline}) / (\text{Datum der Post-Baseline-Visite} - \text{Datum der Baseline-Bewertung})] \times 365,25$.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Abbildung 10.4.1.1.1, Abbildung 14.2.1.1A

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline (Gesamtpopulation, Kohorte 1, 2 und 3) (FAS) - RCT

Analyse Population	Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
		Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
FAS (randomisiert)	Baseline								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean (SD)	9,60 (1,37)	11,06 (1,34)	4,20 (1,78)	4,74 (1,68)	10,55 (4,78)	11,51 (4,66)	19,45 (2,67)	21,19 (0,93)
	Median	-	-	4,14	5,27	10,97	12,81	-	-
	Min; Max	0,3; 29,7	0,6; 25,3	0,3; 7,8	0,6; 7,3	2,5; 16,0	3,9; 18,5	4,8; 29,7	16,4; 25,3
	Woche 52								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean (SD)	7,35 (0,43)	8,19 (0,51)	5,45 (0,87)	6,35 (1,70)	8,05 (1,85)	8,66 (2,12)	10,43 (0,46)	10,86 (0,91)
	Median	-	-	5,51	7,01	8,01	8,02	-	-
	Min; Max	4,0; 12,3	2,9; 24,5	4,0; 7,3	2,9; 8,8	5,7; 11,1	6,4; 12,6	8,9; 12,3	5,6; 24,5
	Veränderung im Vergleich zu Baseline								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean (SD)	-2,26 (1,12)	-2,87 (1,06)	1,25 (2,07)	1,61 (2,40)	-2,50 (3,78)	-2,86 (3,62)	-9,02 (3,05)	-10,33 (1,39)
	Median	-	-	1,29	1,84	-3,15	-2,69	-	-
	Min; Max	-20,4; 7,1	-17,1; 6,4	-2,8; 5,8	-3,0; 6,4	-6,7; 4,3	-7,7; 2,5	-20,4; 7,1	-17,1; 1,8
	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-2,95 (-3,45; -2,45)	-2,17 (-2,76; -1,58)	0,89 (0,23; 1,55)	1,99 (1,31; 2,67)	-3,00 (-3,86; -2,13)	-2,36 (-3,22; -1,50)	-10,14 (-11,48; -8,79) ^c	-9,34 (-10,78; -7,91) ^c
	Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,78 (0,02; 1,54)		1,10 (0,13; 2,07)		0,63 (-0,60; 1,87)		0,79 (-1,08; 2,67) ^c	
p-Wert ^b	0,0452		0,0276		0,2802		0,4072		
SMD (95% KI) ^d	0,57 (0,02; 1,11)		0,88 (0,10; 1,65)		0,59 (-0,47; 1,61)		0,59 (-0,67; 1,86)		
FAS	n	32	43	16	19	8	12	8	12
	Baseline, Mean (SD)	9,60 (1,37)	11,66 (1,19)	4,20 (1,78)	5,07 (1,74)	10,55 (4,78)	11,66 (4,61)	19,45 (2,67)	22,09 (1,07)
	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-3,32 (-3,81; -2,84)	-2,41 (-2,88; -1,94)	0,77 (0,14; 1,40)	1,78 (1,20; 2,35)	-3,14 (-3,96; -2,31)	-2,23 (-2,90; -1,55)	-10,84 (-12,11; -9,57) ^c	-9,79 (-10,97; -8,62) ^c
	Differenz der LS Mean	0,92 (0,24; 1,59)		1,00 (0,13; 1,88)		0,91 (-0,17; 1,99)		1,04 (-0,62; 2,71) ^c	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	(95% KI) ^a				
	p-Wert ^b	0,0075	0,0256	0,0932	0,2200

KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo.
 b Zweiseitiger p-Wert.
 c Basierend auf 10 imputierten Datensätzen.
 d Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

*Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter und Ausgangs-AGV.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 10.4.2.2.1, Tabelle 14.2.3.2.1, Tabelle 14.2.3.2.2, Tabelle 14.2.3.2.3, Tabelle 14.2.3.2.4, Tabelle 14.2.3.2.5, Tabelle 14.2.3.2.6, Tabelle 14.2.3.2.7, Tabelle 14.2.3.2.8, BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_AGV vom 20. April bis 06. Juni 2023; Tabelle 14.2.3.2.101, Tabelle 14.2.3.2.102, Tabelle 14.2.3.2.103, Tabelle 14.2.3.2.104,

Per Protokoll-Analyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse – RCT

AGV (cm/Jahr)	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Baseline								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	8,92 (6,96)	11,54 (7,47)	4,28 (1,82)	5,03 (1,33)	9,78 (4,59)	11,88 (4,91)	17,99 (6,82)	21,00 (2,94)
Median	5,16	7,29	4,27	5,30	10,96	12,81	17,46	21,56
Min; Max	0,3; 24,3	2,7; 25,3	0,3; 7,8	2,7; 7,3	2,5; 14,7	3,9; 18,5	4,8; 24,3	16,4; 25,3
Woche 52								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	7,32 (2,45)	8,42 (2,40)	5,53 (0,85)	6,62 (1,57)	7,88 (1,92)	8,86 (2,21)	10,59 (1,32)	10,74 (1,22)
Median	6,37	8,15	5,57	7,07	7,04	8,44	10,21	11,03

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	4,0; 12,3	3,4; 12,6	4,0; 7,3	3,4; 8,8	5,7; 11,1	6,4; 12,6	8,9; 12,3	9,1; 12,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	-1,60 (5,60)	-3,12 (5,85)	1,24 (2,14)	1,59 (1,82)	-1,90 (3,64)	-3,02 (3,88)	-7,40 (7,91)	-10,26 (3,58)
Median	0,23	-0,60	1,24	2,07	-2,95	-3,68	-7,25	-11,12
Min; Max	-14,9; 7,1	-14,6; 4,3	-2,8; 5,8	-2,2; 4,3	-5,7; 4,3	-7,7; 2,5	-14,9; 7,1	-14,6; -4,2
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-2,70 (-3,18; -2,22)	-1,94 (-2,44; -1,43)	0,90 (0,24; 1,55)	2,03 (1,30; 2,76)	-2,62 (-3,56; -1,68)	-2,30 (-3,24; -1,36)	-9,45 (-10,49; -8,41)	-8,47 (-9,43; -7,51)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,76 (0,05; 1,48)		1,13 (0,13; 2,14)		0,32 (-1,03; 1,67)		0,98 (-0,58; 2,54)	
p-Wert ^b	0,0360		0,0284		0,6003		0,1927	
SMD (95% KI) ^c	0,61 (0,04; 1,17)		0,95 (0,10; 1,78)		0,30 (-0,80; 1,39)		0,90 (-0,44; 2,20)	
<p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo.</p> <p>b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>*Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter und Ausgangs-AGV.</p> <p>AGV bei einer Post-Baseline-Visite ist definiert als [(Stehhöhe bei Post-Baseline-Visite - Stehhöhe bei Baseline)/(Datum der Post-Baseline-Visite - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 14.2.3.2.9, BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_AGV vom 20. April bis 06. Juni 2023; Tabelle 14.2.3.2.9.101, Tabelle 14.2.3.2.9.102, Tabelle 14.2.3.2.9.103, Tabelle 14.2.3.2.9.104</p>								

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) – RCT

	Gesamtpopulation	Kohorte 1*	Kohorte 2	Kohorte 3
--	-------------------------	-------------------	------------------	------------------

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AGV (cm/Jahr)	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
FAS (randomisierte Probanden mit einer Datenerhebung in Woche 52)								
Baseline								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	9,40 (7,78)	10,69 (7,39)	4,20 (1,78)	4,74 (1,68)	9,78 (4,59)	11,51 (4,66)	19,45 (7,55)	21,00 (2,94)
Median	5,16	6,90	4,14	5,27	10,96	12,81	20,33	21,56
Min; Max	0,3; 29,7	0,6; 25,3	0,3; 7,8	0,6; 7,3	2,5; 14,7	3,9; 18,5	4,8; 29,7	16,4; 25,3
Woche 52								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	7,29 (2,45)	8,08 (2,50)	5,45 (0,87)	6,35 (1,70)	7,88 (1,92)	8,66 (2,12)	10,43 (1,30)	10,74 (1,22)
Median	6,37	7,59	5,51	7,01	7,04	8,02	10,07	11,03
Min; Max	4,0; 12,3	2,9; 12,6	4,0; 7,3	2,9; 8,8	5,7; 11,1	6,4; 12,6	8,9; 12,3	9,1; 12,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	-2,11 (6,40)	-2,61 (5,77)	1,25 (2,07)	1,61 (2,40)	-1,90 (3,64)	-2,86 (3,62)	-9,02 (8,64)	-10,26 (3,58)
Median	0,23	-0,60	1,29	1,84	-2,95	-2,69	-10,26	-11,12
Min; Max	-20,4; 7,1	-14,6; 6,4	-2,8; 5,8	-3,0; 6,4	-5,7; 4,3	-7,7; 2,5	-20,4; 7,1	-14,6; -4,2
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-2,73 (-3,20; -2,26)	-1,99 (-2,46; -1,52)	0,89 (0,23; 1,55)	1,99 (1,31; 2,67)	-2,63 (-3,52; -1,73)	-2,22 (-3,05; -1,38)	-10,01 (-10,89; -9,14)	-9,27 (-10,14; -8,40)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,74 (0,07; 1,41)		1,10 (0,13; 2,07)		0,41 (-0,84; 1,66)		0,74 (-0,56; 2,05)	
p-Wert ^b	0,0318		0,0276		0,4753		0,2348	
SMD (95% KI) ^c	0,58 (0,05; 1,10)		0,88 (0,10; 1,65)		0,40 (-0,68; 1,46)		0,70 (-0,45; 1,82)	
FAS (randomisiert, Ausschluss von Probanden mit unterschiedlichen Größenparametern an Baseline und Woche 52 (gemischte Bewertungen))								
Baseline								
n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	10,08 (1,41)	11,76 (1,42)	4,46 (1,56)	4,77 (1,80)	10,55 (4,78)	12,60 (3,78)	19,45 (2,67)	21,19 (0,93)
Median	-	-	4,14	5,33	10,97	12,81	-	-
Min; Max	2,5; 29,7	0,6; 25,3	2,6; 7,8	0,6; 7,3	2,5; 16,0	6,9; 18,5	4,8; 29,7	16,4; 25,3
Woche 52								
n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	7,45 (0,45)	8,37 (0,55)	5,41 (0,91)	6,33 (1,82)	8,05 (1,85)	8,98 (2,07)	10,43 (0,46)	10,86 (0,91)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	-	-	5,51	7,01	8,01	8,44	-	-
Min; Max	4,0; 12,3	2,9; 24,5	4,0; 7,3	2,9; 8,8	5,7; 11,1	7,0; 12,6	8,9; 12,3	5,6; 24,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	-2,63 (1,16)	-3,39 (1,13)	0,95 (1,79)	1,55 (2,59)	-2,50 (3,78)	-3,63 (3,13)	-9,02 (3,05)	-10,33 (1,39)
Median	-	-	1,29	1,84	-3,15	-3,68	-	-
Min; Max	-20,4; 7,1	-17,1; 6,4	-2,8; 3,5	-3,0; 6,4	-6,7; 4,3	-7,7; 0,1	-20,4; 7,1	-17,1; 1,8
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-3,41 (-3,94; -2,88)	-2,58 (-3,22; -1,94)	0,67 (-0,08; 1,42)	1,86 (1,08; 2,63)	-3,36 (-4,29; -2,44)	-2,64 (-3,63; -1,65)	-10,14 (-11,48; -8,79)	-9,34 (-10,78; -7,91)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,83 (0,01; 1,65)		1,19 (0,09; 2,29)		0,72 (-0,67; 2,12)		0,79 (-1,08; 2,67)	
p-Wert ^b	0,0472		0,0358		0,2716		0,4072	
SMD (95% KI) ^c	0,59 (0,02; 1,16)		0,90 (0,06; 1,72)		0,64 (-0,49; 1,74)		0,59 (-0,67; 1,86)	

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo.

b Zweiseitiger p-Wert.

c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

*Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter und Ausgangs-AGV.

AGV bei einer Post-Baseline-Visite ist definiert als [(Stehhöhe bei Post-Baseline-Visite - Stehhöhe bei Baseline)/(Datum der Post-Baseline-Visite - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 14.2.3.2.10, BMN 111-206_Zusätzliche Analysen_AGV vom 20. April bis 06. Juni 2023; Tabelle 14.2.3.2.10.101, Tabelle 14.2.3.2.10.102, Tabelle 14.2.3.2.10.103, Tabelle 14.2.3.2.10.104; Tabelle 14.2.3.2.11.101, Tabelle 14.2.3.2.11.102, Tabelle 14.2.3.2.11.103, Tabelle 14.2.3.2.11.104

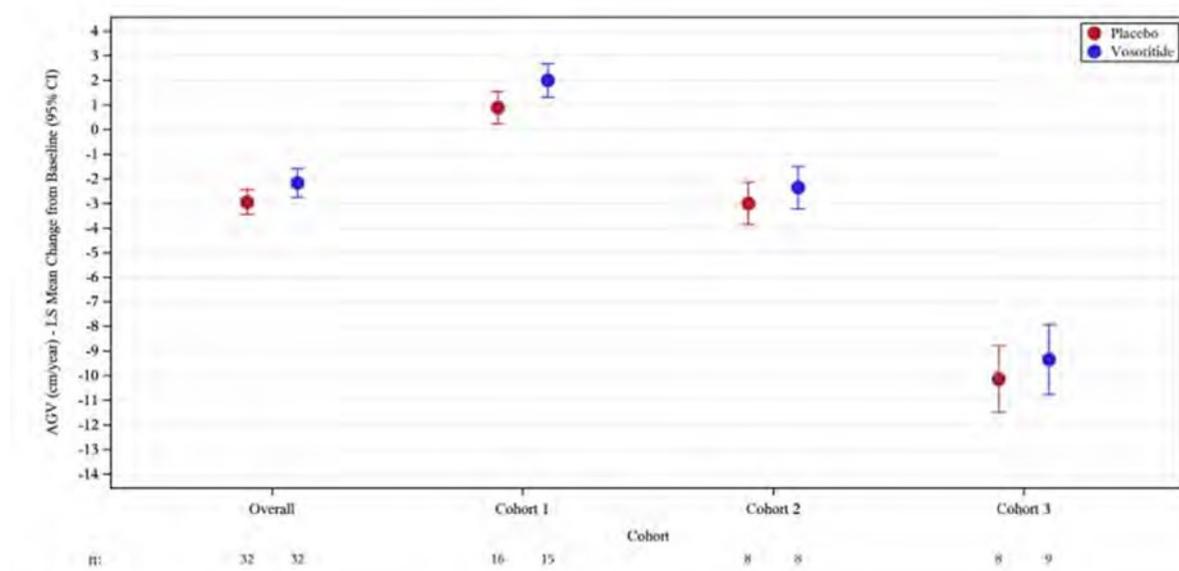


Abbildung 4-4: Box Plot Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline in Woche 52 (95% KI) (FAS - randomisiert) (Studie BMN 111-206) – RCT

KI, Konfidenzintervall ; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Abbildung 10.4.2.2.1, Abbildung 14.2.3.2.B

Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 mit Vosoritid im Vergleich zu Placebo ist in Tabelle 4-25 zusammengefasst und in

Abbildung 4-4 dargestellt. Die über einen Zeitraum von 52 Wochen ermittelte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit liegt numerisch nahe an der Veränderung der Körpergröße in Woche 52 gegenüber Baseline. Da die ANCOVA-Modelle für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit und Endpunkte der Körpergröße beide die Kovariate jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline enthalten, wird dies immer dazu führen, dass die Schätzungen für die LS Mean Differenz für diese beiden Endpunkte ungefähr die gleiche Größenordnung haben. Die Ergebnisse zeigten eine numerische Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 in der Gesamtpopulation von etwa 0,8 cm/Jahr in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo. In der Placebogruppe der Kohorte 1 wurde in Woche 52 ein Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt, wobei in der Vosoritid-Gruppe ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen war. Die LS Mean Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 im Vergleich zu Baseline betrug 0,89 cm/Jahr (95% KI: 0,23; 1,55) in der Placebo-Gruppe und 1,99 cm/Jahr (95% KI: 1,31; 2,67) in der Vosoritid-Gruppe. Damit ergibt sich ein Unterschied von 1,10 cm/Jahr (95% KI: 0,13; 2,17) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0276 und damit ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Vosoritid.

Da die Altersgruppen von Kohorte 2 und Kohorte 3 (< 24 Monate) außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) liegen, werden diese beiden Kohorten hier nicht einzeln beschrieben. Ähnliche Ergebnisse für Kohorte 1 wurden in der

FAS-Population, die die Sentinel-Patienten einschließt (Tabelle 4-25), der Per-Protokoll Analyse (Tabelle 4-26) und in den Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen (Tabelle 4-27) beobachtet, und die Richtung der Ergebnisse war kohortenübergreifend konsistent.

Zusammenfassung ‚Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit‘ in den Studien BMN 111-301 und BMN 206

Die Ergebnisse zeigen für das Anwendungsgebiet ab dem zweiten Lebensjahr eine signifikant höhere jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unter Behandlung mit Vosoritid im Vergleich zu Placebo. Bei den 2- bis 5-Jährigen ergab sich ein Unterschied von 1,10 cm/Jahr (95% KI: 0,13; 2,17) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0276 und damit ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Vosoritid (SMD 0,88 (95% KI 0,10; 1,65)). Bei der Altersgruppe ab 5 Jahren ergab 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 und damit ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis. Hier lag die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) (95%KI) mit 1,62 (1,20; 2,03) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist.

Wie in Modul 3 gezeigt, sind Kinder mit Achondroplasie in Europa nach 2 Jahren bereits etwa 15 cm kleiner 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. In dem Altersintervall von 5 bis 13 Jahren, in dem Mädchen und Jungen etwa gleich schnell wachsen, fallen die Kinder von ursprünglich etwa -23 cm (relativ zur Referenzpopulation) zu etwa -40 cm zurück. Dies entspricht einem Größendefizit von etwa 17 cm innerhalb einer Periode von 8 Jahren, also etwa 2,125 cm/Jahr. Es wird deutlich, dass die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit während dieser Zeit in linearer Weise zu einem entsprechenden Größendefizit führt. 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 ursprünglichen Wachstums ($1,57/2,125 = 74\%$).

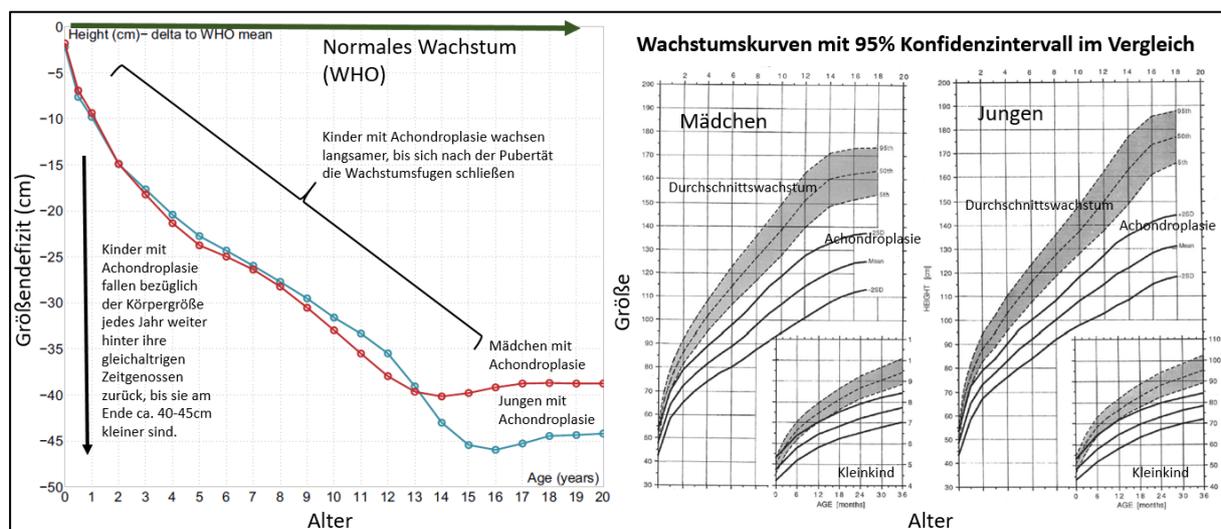


Abbildung 4-5: Wachstum bei Achondroplasie.

Links: Zunehmendes Wachstumsdefizit, modifiziert in Anlehnung an Merker et al., 2018 [99].
Rechts: Vergleich der Wachstumskurven, modifiziert in Anlehnung an Pauli et al. 2019 [100].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt jeweils nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen für die Altersgruppe 2 bis ≤ 5 und ab 5 Jahren vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.2 z-Score Körpergröße

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	<p>Die Analyse des Wachstums erfolgte auf Basis von z-Scores der Körpergröße, die als Stehhöhe erfasst wurde. Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC abgeleitet. Die Daten wurden als Standardabweichungswert (SD) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (die 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].</p> <p>Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.</p> <p>Der z-score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitpunkten evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline • Woche 26 • Woche 52 <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden).</p> <p>Die Veränderung der z-Scores Körpergröße wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen z-Scores Körpergröße in Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Effektgröße wurde nachträglich mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI]) geschätzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>

BMN 111-206	<p>Die Analyse der Körpergröße/-länge auf Basis von z-Scores ist primärer Endpunkt. Jede Messung der Länge/Stehhöhe wird in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungswert (SD) umgerechnet, der auch als z-Score bezeichnet wird, im Vergleich mit Referenzdaten der CDC für Kinder mit durchschnittlicher Statur.</p> <p>Die Messungen (Körpermaße und -form) werden bei jeder Studienvisite ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der ersten Messung beim Screening) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war.</p> <p>Die z-Scores für die Körpergröße werden folgendermaßen anhand der CDC-Referenzen oder der Weltgesundheitsorganisation (WHO), je nach Alter der Probanden, abgeleitet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter wird die Stehhöhe zusammen mit den CDC-Referenzen verwendet. - Für Probanden im Alter von <24 Monaten, wird nicht die Stehhöhe, sondern die Körperlänge in Verbindung mit den WHO-Referenzen verwendet. - Für Probanden im Alter von 24 Monaten oder älter, bei denen die Stehhöhe nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Stehhöhe verwendet, indem 0,8 cm von der Körperlänge subtrahiert werden. - Bei Probanden Alter <24 Monate, bei denen die Körperlänge nicht gemessen wurde, wird eine abgeleitete Körperlänge verwendet, indem 0,7 cm zur Stehhöhe addiert werden. <p>Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt.</p> <p>z-Scores werden für folgende Erhebungszeitpunkte evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901) • ≥ 6 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901) • Baseline • Woche 26 • Woche 52 <p>Der z-Score der Körpergröße und seine Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline wird zusammengefasst und nach Kohorten und insgesamt dargestellt. Die Effektgröße wurde nachträglich mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI) geschätzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population (randomisiert), die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>
-------------	---

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt z-Score Körpergröße – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurde auf Studienebene jeweils mit „niedrig“ eingestuft (4.3.1.2.2). Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie.

In beiden Studien waren sowohl Prüfarzte als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analysen basierten auf der FAS-Population (BMN 111-301) und der FAS-Population (randomisiert) (BMN 111-206) mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „z-Score Körpergröße“ wird deshalb für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt z-Score Körpergröße für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-30: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA-Modell (FAS) – RCT

z-Score Körpergröße	Placebo(N = 61)	Vosoritid 15 µg/kg (N = 60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	-5,14 (1,07)	-5,13 (1,11)
Median	-5,15	-5,27
Min; Max	-7,9; -2,7	-7,7; -1,1
Woche 52		
n	61	60 ^c
Mean (SD)	-5,14 (1,09)	-4,89 (1,09)

Median	-5,11	-4,86
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	0,00 (0,28)	0,24 (0,32)
Median	0,00	0,19
Min; Max	-0,8; 0,5	-0,4; 1,0
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,01 (-0,10; 0,09)	0,27 (0,18; 0,36)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,28 (0,17; 0,39)	
P-Wert ^b	<0,0001	
SMD (95% KI) ^d	0,96 (0,57; 1,34)	
<p>ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>^a Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Zwei Probanden in der Vosoritid-Gruppe brachen die Studie vor Woche 52 ab. Die Werte für diese 2 Probanden wurden für diese Analyse imputiert.</p> <p>^d Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und der Baseline für den z-Score Körpergröße.</p> <p>z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.</p> <p>Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.2.1.1, BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_ HzS vom 20. April - 02. Juni 2023</p>		

Die LS Mean Veränderung der 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 statistisch hoch signifikant zugunsten von Vosoritid. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (95%KI) liegt mit 0,96 (0,57; 1,34) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, (Per Protokoll Population) – RCT

z-Score Körpergröße	Placebo (N=57)	15 µg/kg Vosoritid (N=56)
Baseline		
n	57	56

Mean (SD)	-5,16 (1,09)	-5,12 (1,10)
Median	-5,15	-5,27
25., 75. Perzentil	-5,82; -4,44	-5,81; -4,39
Min; Max	-7,9; -2,7	-7,7; -1,1
Woche 52		
n	57	56
Mean (SD)	-5,16 (1,11)	-4,89 (1,09)
Median	-5,11	-4,86
25., 75. Perzentil	-5,83; -4,47	-5,62; -4,8
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	57	56
Mean (SD)	0,00 (0,28)	0,24 (0,31)
Median	0,00	0,19
25., 75. Perzentil	-0,15; 0,19	0,01; 0,47
Min; Max	-0,8; 0,5	-0,4; 1,0
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,01 (-0,12; 0,10)	0,26 (0,16; 0,36)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,27 (0,16; 0,37)	
P-Wert ^b	<0,0001	
SMD (95% KI) ^c	0,95 (0,56; 1,35)	
Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation], KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz		
LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Körpergrößen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment.		
Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert		
^a Unterschied ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
^b Zweiseitiger p-Wert.		
^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.3; BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_ HzS vom 20. April - 02. Juni 2023		

In der PP-Population waren die Ergebnisse ähnlich zu den Ergebnissen der FAS Analyse. Die LS Mean Veränderung von Baseline zu Woche 52 war -0,01 SD (95% KI: -0,12, 0,10) in der Placebo-Gruppe und +0,26 SD (95% KI: 0,16, 0,36) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied der LS Mean Veränderung war statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid (0,27, 95% KI: 0,16, 0,37; p<0,0001). Die standardisierte Mittelwertdifferenz (95%KI) liegt mit 0,95 (0,56; 1,35) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist.

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen:

Tabelle 4-32: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout-Modell (FAS) – RCT

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	-5,14 (0,14)	-5,13 (0,14)
Min; Max	-7,9; -2,7	-7,7; -1,1
Woche 52		
n	61	60
Mean (SD)	-5,14 (0,14)	-4,89 (0,14)
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	0,00 (0,04)	0,24 (0,04)
Min; Max	-0,8; 0,5	-0,4; 1,0
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,01 (-0,10; 0,08)	0,26 (0,17; 0,35)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,27 (0,17; 0,38)	
P-Wert ^b	<0,0001	
SMD (95% KI) ^c	0,96 (0,57; 1,34)	
FAS, Vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square], Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Körpergrößen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. ^a Unterschied ist 15 µg /kg Vosoritid minus Placebo. ^b Zweiseitiger p-Wert. ^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.4; BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_ HzS vom 20. April - 02. Juni 2023		

Tabelle 4-33: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben – RCT

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=58)
Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	-5,14 (1,07)	-5,09 (1,11)
Median	-5,15	-5,12
25., 75. Perzentil	-5,78; -4,44	-5,79; -4,38
Min; Max	-7,9; -2,7	-7,7; -1,1

Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	-5,14 (1,09)	-4,85 (1,09)
Median	-5,11	-4,79
25., 75. Perzentil	-5,75; -4,47	-5,59; -4,16
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	0,00 (0,28)	0,24 (0,31)
Median	0,00	0,19
25., 75. Perzentil	-0,15; 0,19	0,00; 0,48
Min; Max	-0,8; 0,5	-0,4; 1,0
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,02 (-0,11; 0,07)	0,26 (0,17; 0,35)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,28 (0,17; 0,38)	
P-Wert ^b	<0,0001	
SMD (95% KI) ^c	0,98 (0,59; 1,36)	
FAS, Vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz		
^a Unterschied ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
^b Zweiseitiger p-Wert.		
^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.		
LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Körpergrößen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment.		
Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert.		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.5; BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_HzS vom 20. April - 02. Juni 2023		

Tabelle 4-34: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, Ausschluss von Untersuchungen nach Absetzen der Behandlung mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon – RCT

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	-5,14 (1,08)	-5,13 (1,11)
Median	-5,21	-5,27
25., 75. Perzentil	-5,80; -4,41	-5,93; -4,39
Min; Max	-7,9; -2,7	-7,7; -1,1
Woche 52		
n	60	60
Mean (SD)	-5,13 (1,09)	-4,89 (1,09)
Median	-5,09	-4,86
25., 75. Perzentil	-5,79; -4,41	-5,62; -4,18
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1

Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	0,01 (0,27)	0,24 (0,32)
Median	0,00	0,19
25., 75.Perzentil	-0,14; 0,19	0,01; 0,49
Min; Max	-0,8; 0,5	-0,4; 1,0
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,01 (-0,08; 0,10)	0,28 (0,19; 0,37)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,27 (0,16; 0,37)	
P-Wert ^b	<0,0001	
SMD (95% KI) ^c	0,94 (0,55; 1,32)	

FAS, Vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

^a Unterschied ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.

^b Zweiseitiger p-Wert.

^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.

LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Körpergrößen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment.

Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.5; BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_HzS vom 20. April - 02. Juni 2023

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-35: Analyse der Kovarianz der z-Score Körpergröße in Woche 52 der Studie BMN 111-206 (Gesamt, Kohorte 1, 2 und 3) (FAS) – RCT

Analyse Population	Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
		Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
FAS (randomisiert)	Baseline								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean (SD)	-4,28 (0,26)	-3,79 (0,17)	-5,13 (1,15)	-4,27 (0,81)	-4,21 (1,24)	-3,39 (0,84)	-2,65 (0,28)	-3,34 (0,34)
	Median	-	-	-4,99	-4,19	-4,02	-3,50	-	-
	Min; Max	-7,2; -1,5	-5,9; -2,2	-7,2; -3,0	-5,9; -3,1	-5,8; -2,0	-4,8; -2,2	-3,8; -1,5	-5,7; -2,2
	Woche 52								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean (SD)	-4,52 (0,21) ^c	-3,91 (0,16) ^c	-5,06 (1,01)	-4,14 (0,72)	-4,36 (1,33)	-3,40 (0,80)	-3,59 (0,27) ^c	-3,99 (0,37) ^c
	Median	-	-	-5,17	-4,13	-4,18	-3,23	-	-
	Min; Max	-6,6; -2,1 ^c	-5,9; 0,6 ^c	-6,6; -2,8	-5,4; -2,7	-6,3; -2,5	-5,0; -2,5	-4,8; -2,1 ^c	-5,9; 0,6 ^c
	Veränderung im Vergleich zu Baseline								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean (SD)	-0,24 (0,11) ^c	-0,13 (0,14) ^c	0,07 (0,49)	0,13 (0,57)	-0,16 (0,42)	-0,02 (0,42)	-0,93 (0,19) ^c	-0,65 (0,35) ^c
	Median	-	-	-0,01	0,34	-0,22	-0,08	-	-
	Min; Max	-1,8; 1,3 ^c	-2,8; 3,7 ^c	-0,4; 1,3	-0,8; 0,9	-0,6; 0,6	-0,5; 0,9	-1,8; -0,3 ^c	-2,8; 3,7 ^c
	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,31 (-0,48; -0,13) ^c	-0,06 (-0,26; 0,15) ^c	-0,06 (-0,28; 0,16)	0,27 (0,04; 0,50)	-0,19 (-0,58; 0,20)	0,02 (-0,38; 0,41)	-0,91 (-1,36; -0,45) ^c	-0,68 (-1,21; -0,15) ^c
	Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,25 (-0,02; 0,53) ^c		0,33 (0,00; 0,67)		0,21 (-0,37; 0,79)		0,23 (-0,45; 0,91) ^c	
p-Wert ^b	0,0712 ^c		0,0510		0,4427		0,5083 ^c		
SMD (95% KI) ^d	0,52 (-0,04; 1,08)		0,83 (0,00; 1,65)		0,44 (-0,66; 1,52)		0,48 (-0,82; 1,77)		
FAS	n	32	43	16	19	8	12	8	12
	Baseline, Mean (SD)	-4,28 (0,26)	-3,88 (0,14)	-5,13 (1,15)	-4,32 (0,73)	-4,21 (1,24)	-3,67 (0,83)	-2,65 (0,28)	-3,39 (0,28)
	LS Mean-Änderung von	-0,30 (-0,47; -	0,01 (-0,15;	-0,03 (-0,24;	0,26 (0,07; 0,45)	-0,17 (-0,53;	0,24 (-0,05;	-0,91 (-1,33; -	-0,64 (-1,08; -

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Baseline (95% KI)	0,13)	0,17)	0,18)		0,18)	0,52)	0,49) ^c	0,20) ^c
	Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,30 (0,07; 0,54)		0,29 (-0,01; 0,58)		0,41 (-0,06; 0,87)		0,27 (-0,34; 0,89) ^c	
	p-Wert ^b	0,0110		0,0589		0,0804		0,3876	

KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

a Differenz ist Vosoritid minus Placebo.

b Zweiseitiger p-Wert.

c Basierend auf 10 imputierten Datensätzen.

d Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Die Modellterme umfassten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter, Ausgangs-AGV und Ausgangs-Höhen-z-Score.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 10.4.1.1.1, Tabelle 14.2.1.2.1, Tabelle 14.2.1.2.2, Tabelle 14.2.1.2.3, Tabelle 14.2.2.2.4, Tabelle 14.2.1.2.5, Tabelle 14.2.1.2.6, Tabelle 14.2.1.2.7, Tabelle 14.2.1.2.8, BMN 111-206 Zusätzliche Analysen HzS vom 20. April bis 06. Juni 2023

Per Protokoll-Analyse

Tabelle 4-36: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse – RCT

z-Score Körpergröße	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Baseline								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	-4,33 (1,47)	-3,72 (0,97)	-5,11 (1,19)	-4,19 (0,76)	-4,23 (1,34)	-3,32 (0,88)	-2,76 (0,79)	-3,37 (1,09)
Median	-4,23	-3,67	-4,87	-4,19	-4,02	-3,34	-2,87	-3,12
Min; Max	-7,2; -1,5	-5,9; -2,2	-7,2; -3,0	-5,9; -3,1	-5,8; -2,0	-4,8; -2,2	-3,8; -1,5	-5,7; -2,2
Woche 52								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	-4,51 (1,20)	-3,86 (0,81)	-5,01 (1,03)	-4,06 (0,76)	-4,33 (1,43)	-3,32 (0,83)	-3,62 (0,81)	-4,04 (0,73)
Median	-4,29	-3,87	-5,12	-4,01	-3,74	-3,18	-3,73	-4,17
Min; Max	-6,6; -2,1	-5,4; -2,5	-6,6; -2,8	-5,4; -2,7	-6,3; -2,5	-5,0; -2,5	-4,8; -2,1	-5,0; -3,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	-0,18 (0,61)	-0,14 (0,63)	0,10 (0,49)	0,13 (0,54)	-0,09 (0,41)	0,00 (0,45)	-0,86 (0,53)	-0,67 (0,63)
Median	-0,18	-0,19	-0,01	0,14	-0,10	-0,03	-0,93	-0,77
Min; Max	-1,8; 1,3	-1,3; 0,9	-0,4; 1,3	-0,7; 0,9	-0,5; 0,6	-0,5; 0,9	-1,8; -0,3	-1,3; 0,7
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,25 (-0,43; -0,08)	-0,06 (-0,24; 0,12)	0,01 (-0,22; 0,24)	0,25 (-0,01; 0,51)	-0,09 (-0,52; 0,34)	0,00 (-0,43; 0,42)	-0,92 (-1,27; -0,56)	-0,62 (-0,95; -0,29)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,20 (-0,07; 0,46)		0,24 (-0,13; 0,61)		0,09 (-0,55; 0,72)		0,30 (-0,24; 0,83)	
p-Wert ^b	0,1393		0,1872		0,7569		0,2386	
SMD (95% KI) ^d	0,43 (-0,14; 1,00)		0,60 (-0,29; 1,48)		0,19 (-0,99; 1,36)		0,82 (-0,52; 2,11)	
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo. b Zweiseitiger p-Wert. d Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung. *Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter und Ausgangs-AGV. Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 14.2.1.2.9, BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_ HzS vom 20. April bis 06. Juni 2023								

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) – RCT

z-Score Körpergröße	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
FAS (randomisierte Probanden mit einer Datenerhebung in Woche 52)								
Baseline								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	-4,29 (1,50)	-3,81 (0,97)	-5,13 (1,15)	-4,27 (0,81)	-4,23 (1,34)	-3,39 (0,84)	-2,65 (0,79)	-3,37 (1,09)
Median	-4,23	-3,81	-4,99	-4,19	-4,02	-3,50	-2,60	-3,12
Min; Max	-7,2; -1,5	-5,9; -2,2	-7,2; -3,0	-5,9; -3,1	-5,8; -2,0	-4,8; -2,2	-3,8; -1,5	-5,7; -2,2
Woche 52								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	-4,51 (1,20)	-3,92 (0,78)	-5,06 (1,01)	-4,14 (0,72)	-4,33 (1,43)	-3,40 (0,80)	-3,59 (0,76)	-4,04 (0,73)
Median	-4,29	-3,89	-5,17	-4,13	-3,74	-3,23	-3,58	-4,17
Min; Max	-6,6; -2,1	-5,4; -2,5	-6,6; -2,8	-5,4; -2,7	-6,3; -2,5	-5,0; -2,5	-4,8; -2,1	-5,0; -3,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	-0,23 (0,63)	-0,11 (0,63)	0,07 (0,49)	0,13 (0,57)	-0,09 (0,41)	-0,02 (0,42)	-0,93 (0,53)	-0,67 (0,63)
Median	-0,26	-0,18	-0,01	0,34	-0,10	-0,08	-0,96	-0,77
Min; Max	-1,8; 1,3	-1,3; 0,9	-0,4; 1,3	-0,8; 0,9	-0,5; 0,6	-0,5; 0,9	-1,8; -0,3	-1,3; 0,7
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,29 (-0,45; -0,12)	-0,05 (-0,22; 0,11)	-0,06 (-0,28; 0,16)	0,27 (0,04; 0,50)	-0,11 (-0,49; 0,28)	-0,01 (-0,37; 0,36)	-0,90 (-1,21; -0,59)	-0,70 (-1,01; -0,39)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,23 (0,00; 0,47)		0,33 (0,00; 0,67)		0,10 (-0,45; 0,65)		0,20 (-0,26; 0,67)	
p-Wert ^b	0,0540		0,0510		0,6860		0,3535	
SMD (95% KI) ^d	0,53 (-0,01; 1,06)		0,83 (0,00; 1,65)		0,24 (-0,88; 1,34)		0,56 (-0,61; 1,70)	
FAS (randomisiert, Ausschluss von Probanden mit unterschiedlichen Größenparametern an Baseline und Woche 52 (gemischte Bewertungen))								
Baseline								
n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	-4,21 (0,27)	-3,79 (0,16)	-5,10 (1,09)	-4,24 (0,68)	-4,21 (1,24)	-3,56 (0,74)	-2,65 (0,28)	-3,34 (0,34)
Median	-	-	-4,99	-4,19	-4,02	-3,67	-	-
Min; Max	-7,2; -1,5	-5,9; -2,2	-7,2; -3,0	-5,9; -3,1	-5,8; -2,0	-4,8; -2,7	-3,8; -1,5	-5,7; -2,2
Woche 52								
n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	-4,46 (0,21)	-3,94 (0,16)	-5,00 (0,98)	-4,13 (0,71)	-4,36 (1,33)	-3,53 (0,77)	-3,59 (0,27)	-3,99 (0,37)
Median	-	-	-5,17	-4,13	-4,18	-3,28	-	-
Min; Max	-6,4; -2,1	-5,9; 0,6	-6,4; -2,8	-5,4; -2,7	-6,3; -2,5	-5,0; -2,8	-4,8; -2,1	-5,9; 0,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	-0,25 (0,12)	-0,15 (0,15)	0,09 (0,51)	0,11 (0,57)	-0,16 (0,42)	0,03 (0,43)	-0,93 (0,19)	-0,65 (0,35)
Median	-	-	-0,01	0,34	-0,22	-0,03	-	-
Min; Max	-1,8; 1,3	-2,8; 3,7	-0,4; 1,3	-0,8; 0,9	-0,6; 0,6	-0,5; 0,9	-1,8; -0,3	-2,8; 3,7
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,31 (-0,50; -0,12)	-0,08 (-0,31; 0,14)	-0,02 (-0,27; 0,24)	0,23 (-0,03; 0,49)	-0,16 (-0,57; -0,25)	0,03 (-0,42; 0,47)	-0,91 (-1,36; -0,45)	-0,68 (-1,21; -0,15)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	0,23 (-0,07; 0,52)		0,24 (-0,14; 0,63)		0,19 (-0,44; 0,81)		0,23 (-0,45; 0,91)	
p-Wert ^b	0,1283		0,2049		0,5074		0,5083	
SMD (95% KI) ^c	0,45 (-0,12; 1,03)		0,59 (-0,32; 1,47)		0,38 (-0,73; 1,47)		0,48 (-0,82; 1,77)	

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo.
 b Zweiseitiger p-Wert.
 c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

*Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter und Ausgangs-AGV.
 AGV bei einer Post-Baseline-Visite ist definiert als [(Stehhöhe bei Post-Baseline-Visite - Stehhöhe bei Baseline)/(Datum der Post-Baseline-Visite - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 14.2.1.2.10, BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_ HzS vom 20. April bis 06. Juni 2023

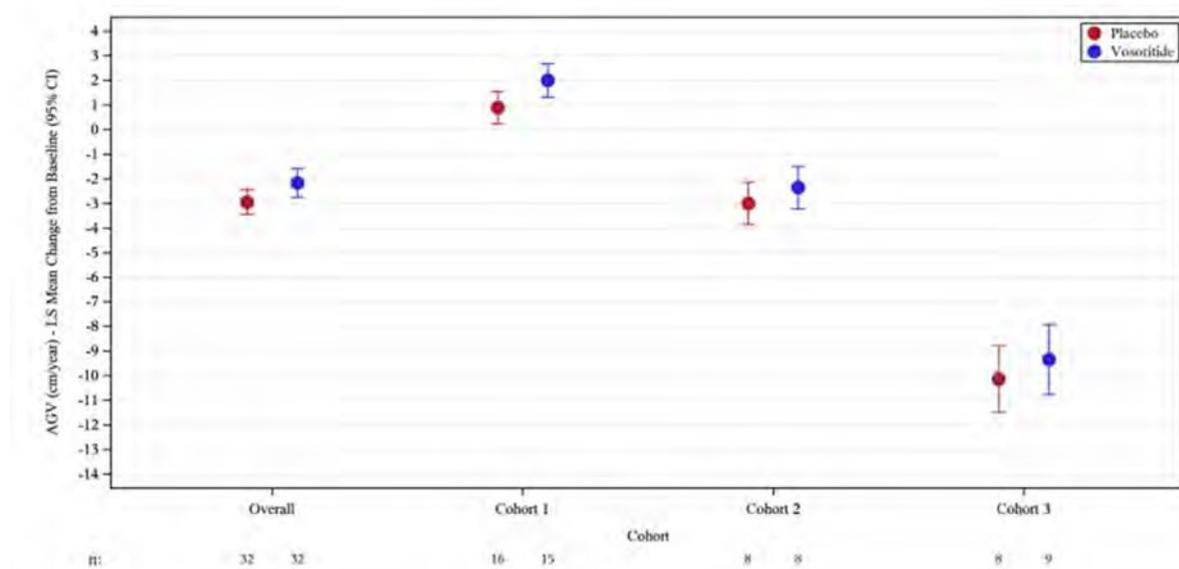


Abbildung 4-6: Box Plot z-Score Körpergröße Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline in Woche 52 (95% KI) (FAS - randomisiert) (Studie BMN 111-206) – RCT

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least square]

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Abbildung 10.4.1.1.1, Abbildung 14.2.1.2.B

Der z-Score Körpergröße in Woche 52 von Vosoritid im Vergleich zu Placebo ist in Tabelle 4-36 dargestellt und in Abbildung 4-6 illustriert. Die Ergebnisse zeigten eine numerische Verbesserung in Woche 52 von 0,25 SD in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation. In allen Kohorten kam es in der Placebogruppe zu einer Verschlechterung des z-Scores für die Körpergröße, wie die negative mittlere LS-Veränderung von Baseline in Woche 52 zeigt. Diese Verschlechterung wurde in der Vosoritid-Gruppe in Kohorte 1 nicht beobachtet. Die LS Mean Veränderung des z-Scores Körpergröße in Woche 52 im Vergleich zu Baseline betrug -0,06 SD (95% KI: -0,28; 0,16) in der Placebo-Gruppe und 0,27 SD (95% KI: 0,04; 0,50) in der Vosoritid-Gruppe. Damit ergibt sich ein Unterschied von 0,33 SD (95% KI: 0,00; 0,67) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0510 zu Gunsten von Vosoritid.

Ähnliche Ergebnisse wurden für Kohorte 1 in der FAS-Population, die die Sentinel-Patienten einschließt (Tabelle 4-35), der per-Protokoll Analyse (Tabelle 4-36), und in den Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen (Tabelle 4-37) beobachtet, und die Ergebnisse waren kohortenübergreifend konsistent. Da die Altersgruppen von Kohorte 2 und Kohorte 3 (< 24 Monate) außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegen (Achondroplasie ≥ 2 Jahre), werden diese beiden Kohorten hier nicht einzeln beschrieben.

Zusammenfassung ‚z-Score Körpergröße‘ in den Studien BMN 111-301 und BMN 206

Die Ergebnisse zeigen für das Anwendungsgebiet ab dem zweiten Lebensjahr signifikant höhere z-Scores für Körpergröße unter Behandlung mit Vosoritid im Vergleich zu Placebo. Bei den 2- bis 5-Jährigen ergab sich ein Unterschied von 0,33 SD (95% KI: 0,00; 0,67) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0510 zu Gunsten von Vosoritid. Bei der Altersgruppe ab 5 Jahren ergab sich ein Unterschied von 0,28 SD (95% KI: 0,17, 0,39; $p < 0,0001$) und war statistisch hoch signifikant zugunsten von Vosoritid. Hier lag die standardisierte Mittelwertdifferenz (95%KI) mit 0,96 (0,57; 1,34) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist.

Analysen zur Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext

Für die Studie BMN 111-301 wurden sämtliche Ergebnisse zu den z-Scores der Körpergröße, welche gemäß Definition von einer Referenzpopulation (Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC in den USA) abhängen, neu berechnet basierend auf a) einer deutschen Referenzpopulation und b) einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Die Ergebnisse dieser Analysen bestätigen eine exzellente Übertragbarkeit der in den Studien erhobenen Daten auf die deutsche bzw. europäische Referenzpopulation.

1) z-Score im Vergleich zur deutschen Referenzbevölkerung

Die Analyse, bezogen auf die vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Wachstumsdaten aus Deutschland (Neuhauser *et al.*, 2013) ergeben eine z-Score Veränderung von 0,28 zugunsten der Vosoritid-Behandlung (Konfidenzintervall: 0,19; 0,37; Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39). Dies stimmt exakt mit dem Punktschätzwert der Originalanalyse im Vergleich mit der US-amerikanischen CDC-Population überein (ebenfalls 0,28) und hat ein geringfügig kleineres Konfidenzintervall (0,17; 0,39 in der nordamerikanischen Analyse).

Tabelle 4-38: Analyse der Kovarianz des z-Score Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	61	60
Mittelwert (SD)	-5,68 (1,09)	-5,69 (1,11)
Median	-5,51	-5,84
25., 75. Perzentil	-6,36, -5,07	-6,24, -5,13
Min, Max	-8,4, -3,3	-7,7, -1,4
Woche 52		
n	61	60
Mittelwert (SD)	-5,66 (1,05)	-5,39 (1,11)
Median	-5,59	-5,44
25., 75. Perzentil	-6,42, -5,02	-6,02, -4,83
Min, Max	-8,1, -3,5	-7,6, -1,3

Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].

Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.

Tabelle 4-39: Veränderung des z-Score Körpergröße berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Veränderung gegenüber Baseline		
n	61	60
Mittelwert (SD)	0,02 (0,30)	0,30 (0,26)
Median	0,02	0,31
25., 75. Perzentil	-0,20, 0,22	0,13, 0,46
Min, Max	-0,7, 0,6	-0,3, 0,9
LS mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% CI)	-0,01 (-0,09, 0,07)	0,28 (0,20, 0,35)
Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% CI)	0,28 (0,19, 0,37)	
P-Wert	<0,0001	
Die Differenz wurde berechnet als 15µg/kg Vosoritid minus Placebo. Der p-Wert ist zweiseitig.		
LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-z-Score für die Körpergröße.		
Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].		
Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.		

2) z-Score im Vergleich zur europäischen ACH-Population

Tabelle 4-40: Analyse der Kovarianz des z-Score Körpergröße (bezogen auf eine europäische Achondroplasiekohorte) in Woche 52. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	61	60
Mittelwert (SD)	0,09 (1,24)	0,08 (1,45)
Median	-0,06	0,04
25., 75. Perzentil	-0,84, 1,11	-0,87, 0,91
Min, Max	-2,4, 3,7	-2,4, 5,9
Woche 52		
n	61	60

Mittelwert (SD)	0,16 (1,23)	0,47 (1,49)
Median	0,06	0,33
25., 75. Perzentil	-0,82, 1,04	-0,63, 1,36
Min, Max	-2,1, 3,5	-2,0, 6,1
Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734. Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.		

Tabelle 4-41: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301)

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Veränderung gegenüber Baseline		
n	61	60
Mittelwert (SD)	0,07 (0,24)	0,40 (0,23)
Median	0,06	0,40
25., 75. Perzentil	-0,11, 0,24	0,23, 0,57
Min, Max	-0,5, 0,6	-0,2, 0,9
LS mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% CI)	0,12 (0,05, 0,19)	0,45 (0,38, 0,52)
Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% CI)	0,33 (0,24, 0,41)	
P-Wert	<0,0001	
Die Differenz wurde berechnet als 15µg/kg Vosoritid minus Placebo. Der p-Wert ist zweiseitig. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-z-Score für die Körpergröße. Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734. Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.		

Gegenüber der europäischen Referenzkohorte mit Achondroplasie (Merker *et al.*, 2018) ergibt sich ein z-Score Unterschied von 0,33 (0,24, 0,41), also numerisch ein etwas größerer Unterschied als im Vergleich zur Standardpopulation. Dies beruht darauf, dass sich der Größenunterschied zwischen der Referenzpopulation und den Achondroplasiepopulationen während der Studiendauer weiter vergrößert. Die behandelten Patienten erfahren daher eine relativ größere Verbesserung verglichen mit unbehandelten Patienten als mit Referenzpersonen.

3) z-Score im Vergleich zur deutschen Referenzbevölkerung nach Geschlecht

Geschlechtsspezifische Analysen basierend auf der deutschen Referenzpopulation (Neuhauser *et al.*, 2013) und der europäischen Kohorte mit Achondroplasie (Merker *et al.*, 2018) bestätigen

die Resultate der ursprünglichen Subgruppenanalysen und zeigen ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

Jungen

Tabelle 4-42: Analyse der Kovarianz des z-Score Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	33	31
Mittelwert (SD)	-5,64 (1,21)	-5,78 (1,24)
Median	-5,45	-5,79
25., 75. Perzentil	-6,49, -5,11	-6,19, -5,45
Min, Max	-8,4, -3,3	-7,7, -1,4
Woche 52		
n	33	31
Mittelwert (SD)	-5,49 (1,11)	-5,40 (1,21)
Median	-5,32	-5,33
25., 75. Perzentil	-6,15, -4,98	-5,98, -4,97
Min, Max	-8,1, -3,5	-7,4, -1,3
Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].		
Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.		

Tabelle 4-43: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Veränderung gegenüber Baseline		
n	33	31
Mittelwert (SD)	0,15 (0,26)	0,38 (0,28)
Median	0,19	0,37
25., 75. Perzentil	-0,06, 0,34	0,15, 0,61
Min, Max	-0,4, 0,6	-0,1, 0,9
LS mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,12 (0,00, 0,25)	0,34 (0,09, 0,35)
Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,22 (0,09, 0,35)	
Die Differenz wurde berechnet als 15µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-z-Score für die Körpergröße.		
Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und		

Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].

Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.

Mädchen

Tabelle 4-44: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die deutschen Daten zur durchschnittlichen Körpergröße) in Woche 52 nach Geschlecht. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	28	29
Mittelwert (SD)	-5,72 (0,96)	-5,59 (0,96)
Median	-5,66	-5,84
25., 75. Perzentil	-6,35, -5,07	-6,30, -4,89
Min, Max	-8,3, -4,1	-7,4, -3,7
Woche 52		
n	28	29
Mittelwert (SD)	-5,87 (0,97)	-5,38 (1,02)
Median	-5,87	-5,50
25., 75. Perzentil	-6,64, -5,09	-6,06, -4,46
Min, Max	-8,1, -4,3	-7,6, -3,6
Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].		
Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.		

Tabelle 4-45: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer deutschen Referenzpopulation. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Veränderung gegenüber Baseline		
n	28	29
Mittelwert (SD)	-0,15 (0,27)	0,22 (0,22)
Median	-0,14	0,23
25., 75. Perzentil	-0,28, 0,03	0,11, 0,38
Min, Max	-0,7, 0,4	-0,3, 0,6
LS mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	-0,15 (-0,24, -0,05)	0,18 (0,10, 0,27)
Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,33 (0,21, 0,45)	
Die Differenz wurde berechnet als 15µg/kg Vosoritid minus Placebo.		

LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-z-Score für die Körpergröße.

Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für deutsche Kinder mit durchschnittlicher Statur nach Neuhauser et al, Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [Internet] abgeleitet. Robert Koch-Institut; 2013 Aug [zitiert 2021 Jul 13].

Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.

4) z-Score im Vergleich zur europäischen Achondroplasiepopulation nach Geschlecht

Im Vergleich mit einer europäischen Kohorte von Kindern mit Achondroplasie gewannen nach einjähriger Behandlung mit Vosoritid Jungen 0,31 (0,20, 0,43) (Tabelle 4-47) und Mädchen 0,38 (0,26, 0,49) (Tabelle 4-49) z-Score Einheiten dazu.

Jungen

Tabelle 4-46: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Jungen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	33	31
Mittelwert (SD)	0,23 (1,37)	0,10 (1,61)
Median	-0,01	0,22
25., 75. Perzentil	-0,84, 1,29	-1,03, 0,75
Min, Max	-2,4, 3,7	-2,1, 5,9
Woche 52		
n	33	31
Mittelwert (SD)	0,35 (1,29)	0,54 (1,65)
Median	0,08	0,61
25., 75. Perzentil	-0,62, 1,43	-0,68, 1,29
Min, Max	-2,1, 3,5	-1,7, 6,1
Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734.		
Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.		

Tabelle 4-47: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Jungen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Veränderung gegenüber Baseline		
n	33	31

Mittelwert (SD)	0,11 (0,23)	0,43 (0,27)
Median	0,14	0,45
25., 75. Perzentil	-0,07, 0,25	0,24, 0,65
Min, Max	-0,3, 0,6	-0,2, 0,9
LS mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,25 (0,14, 0,36)	0,56 (0,45, 0,68)
Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,31 (0,20, 0,43)	
<p>Die Differenz wurde berechnet als 15µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-z-Score für die Körpergröße.</p> <p>Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734.</p> <p>Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.</p>		

Mädchen

Tabelle 4-48: Analyse der Kovarianz des z-Scores der Körpergröße (bezogen auf die Daten zur Kleinwüchsigkeit) in Woche 52 nach Geschlecht. Analysepopulation: Vollständiger Analysesatz (Studie 111-301), Mädchen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	28	29
Mittelwert (SD)	-0,08 (1,07)	0,05 (1,28)
Median	-0,08	-0,24
25., 75. Perzentil	-0,87, 0,66	-0,86, 1,04
Min, Max	-2,0, 2,2	-2,4, 2,8
Woche 52		
n	28	29
Mittelwert (SD)	-0,06 (1,14)	0,41 (1,33)
Median	-0,16	0,06
25., 75. Perzentil	-0,85, 0,83	-0,55, 1,48
Min, Max	-1,9, 2,3	-2,0, 3,3
<p>Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734.</p> <p>Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.</p>		

Tabelle 4-49: Veränderung des z-Scores berechnet aufgrund einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie. Vollständiger Analysesatz (Studie BMN 111-301), Mädchen

z-Score Körpergröße	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Veränderung gegenüber Baseline		
n	28	29
Mittelwert (SD)	0,01 (0,24)	0,36 (0,18)
Median	-0,01	0,38
25., 75. Perzentil	-0,13, 0,14	0,23, 0,45
Min, Max	-0,5, 0,5	0,0, 0,7
LS mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	-0,02 (-0,11, 0,07)	0,35 (0,27, 0,43)
Differenz der mittleren LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,38 (0,26, 0,49)	
Die Differenz wurde berechnet als 15µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modellbegriffen gehörten die nach Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Schicht, die Behandlung, das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV und der Ausgangs-z-Score für die Körpergröße.		
Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für kleinwüchsige Kinder nach Merker et al. Growth in achondroplasia ermittelt: Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index in einer europäischen Kohorte. Am J Med Genet A. 2018 Aug;176(8):1723-1734.		
Fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte der Stehhöhe verwendet, um z-Score Körpergröße in Woche 52 zu berechnen.		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt jeweils nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen für die Altersgruppe 2 bis ≤5 und ab 5 Jahren vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.3.13 Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	Die Veränderung des Verhältnisses Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline in Woche 52 war sekundärer Endpunkt.

	<p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt und mit den gleichen Methoden wie der primäre Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-20). Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.</p> <p>Zusätzlich zu den für den primären Endpunkt spezifizierten Baseline-Kovariaten wurde auch das Baseline-Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment einbezogen.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden).</p> <p>Die Veränderung des Verhältnis Ober- zum Unterkörpersegment wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Effektgröße wurde nachträglich mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI]) geschätzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>
BMN 111-206	<p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wird wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Wenn entweder die Stehhöhe oder die Sitzhöhe nicht verfügbar ist, dann:</p> $\frac{\text{Kronen- bis Steißlänge (cm)}}{\text{Körperlänge (cm)} - \text{Kronen- bis Steißlänge (cm)}}$ <p>Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wird für folgende Erhebungszeitpunkte evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥12 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901) • ≥6 Monate vor Tag 1 (aus Studie BMN 111-901) • Baseline • Woche 26 • Woche 52 <p>Die absoluten Werte zu Baseline, Woche 26 und Woche 52 sowie die Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline werden zusammengefasst (n, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, 25. Und 75. Perzentil, Minimum, Perzentil, Minimum, Maximum) und nach Kohorten und insgesamt präsentiert. Die Effektgröße wurde nachträglich mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI]) geschätzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population (randomisiert), die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurde auf Studienebene jeweils mit „niedrig“ eingestuft (4.3.1.2.2). Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie.

In beiden Studien waren sowohl Prüferärzte als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analysen basierten auf der FAS-Population (BMN 111-301) und der FAS-Population (randomisiert) (BMN 111-206) mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment“ wird deshalb für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline (FAS) – RCT

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	Placebo (N = 61)	15 µg/kg Vosoritid (N = 60)
--	------------------	-----------------------------

Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	2,01 (0,21)	1,98 (0,20)
Median	1,99	2,01
Min; Max	1,5; 2,6	1,3; 2,3
Woche 52		
n	61	60
Mean (SD)	1,98 (0,18)	1,95 (0,20)
Median	1,96	1,97
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	-0,03 (0,09)	-0,03 (0,11)
Median	-0,01	-0,04
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,2; 0,6
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-0,03 (-0,06; 0,00)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,01 (-0,05; 0,02)	
P-Wert ^b	0,5060	
SMD (95% KI) ^c	-0,13 (-0,49; 0,24)	
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz		
^a Differenz ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
^b Zweiseitiger p-Wert.		
^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; jedoch basierend auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.		
LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und Baseline für den z-Score Körpergröße.		
Fehlende Sitz- und Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) für Sitz- und Stehhöhe auf die letzte verfügbare Sitz- und Stehhöhemessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte verwendet, um das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 zu berechnen		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.2.2.1; BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April – 25. Mai 2023		

LS Mean Veränderung des Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 im Vergleich zu Baseline betrug -0,02 (95% KI: -0,05; 0,01) in der Placebo-Gruppe und -0,03 (95% KI: -0,06; 0,00) in der Vosoritid-Gruppe. Dies ergab eine Differenz von -0,01 (95% KI: -0,05; 0,02; p<0,5060) und damit keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzw. keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment. Dies ist klinisch wichtig und zeigt, dass die beobachtete Wachstumszunahme sowohl an der Wirbelsäule als auch an den unteren Gliedmaßen proportional erfolgte.

Per Protokoll-Analyse

Die Ergebnisse in der PP-Population waren ähnlich, mit einer LS Mean Veränderung in Woche 52 im Vergleich zu Baseline von -0,03 (95% KI: -0,07; 0,01) in der Placebo-Gruppe und -0,04 (95% KI: -0,07; 0,01) in der Vosoritid-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (-0,01, 95% KI: -0,05; 0,02; $p < 0,5291$).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für z-Score Körpergröße der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, (Per Protokoll Population) – RCT

z-Score Körpergröße	Placebo (N=57)	15 µg/kg Vosoritid (N=56)
Baseline		
n	57	56
Mean (SD)	2,02 (0,21)	1,99 (0,19)
Median	2,00	2,01
25., 75. Perzentil	1,90; 2,12	1,89; 2,12
Min; Max	1,5; 2,6	1,3; 2,3
Woche 52		
n	57	56
Mean (SD)	1,99 (0,18)	1,96 (0,20)
Median	1,96	1,97
25., 75. Perzentil	1,86; 2,10	1,86; 2,07
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	57	56
Mean (SD)	-0,03 (0,09)	-0,03 (0,11)
Median	-0,02	-0,04
25., 75. Perzentil	-0,06; 0,03	-0,10; 0,01
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,2; 0,6
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,03 (-0,07; 0,01)	-0,04 (-0,07; -0,01)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,01 (-0,05; 0,02)	
P-Wert ^b	0,5291	
SMD (95% KI) ^c	-0,12 (-0,50; 0,26)	

Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation], KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-Körpergrößen-z-Score und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment.

Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert

^a Unterschied ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.

^b Zweiseitiger p-Wert.

^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges' g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.2.3; BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April – 25. Mai 2023

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Washout Modell (FAS) – RCT

Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	2,01 (0,03)	1,98 (0,03)
Min; Max	1,5; 2,6	1,3; 2,3
Woche 52		
n	61	60
Mean (SD)	1,98 (0,02)	1,95 (0,03)
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	-0,03 (0,01)	-0,03 (0,01)
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,2; 0,6
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,02 (-0,05, 0,01)	-0,03 (-0,06, 0,00)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,01 (-0,05, 0,02)	
P-Wert ^b	0,4777	
SMD (95% KI) ^c	-0,13 (-0,51; 0,24)	

KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

^a Unterschied ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.

^b Zweiseitiger p-Wert.

^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV, Baseline für den z-Score Körpergröße und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.3.4; BMN 111-301 _ Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April – 25. Mai 2023

Tabelle 4-55: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, ANCOVA, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: FAS, nur Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben – RCT

Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=58)
Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	2,01 (0,21)	1,98 (0,20)
Median	1,99	2,01
25., 75. Perzentil	1,90; 2,12	1,89; 2,14

Min; Max	1,5; 2,6	1,3; 2,3
Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	1,98 (0,18)	1,95 (0,20)
Median	1,96	1,97
25., 75. Perzentil	1,86; 2,09	1,86; 2,07
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	-0,03 (0,09)	-0,03 (0,11)
Median	-0,01	-0,04
25., 75. Perzentil	-0,06; 0,02	-0,10; 0,01
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,2; 0,6
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-0,03 (-0,06; 0,00)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,01 (-0,05; 0,02)	
P-Wert ^b	0,4494	
SMD (95% KI) ^c	-0,14 (-0,52; 0,23)	
<p>FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>^a Unterschied ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV, Baseline für den z-Score Körpergröße und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment.</p> <p>Fehlende Bewertungen in Woche 52 wurden nicht imputiert.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.3.5; BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April – 25. Mai 2023</p>		

Tabelle 4-56: Ergebnis für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-301, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen: Ohne Untersuchungen nach Behandlungsabbruch für die Analysepopulation mit Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon (FAS) – RCT

Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	2,01 (0,21)	1,98 (0,20)
Median	1,99	2,01
25., 75. Perzentil	1,89; 2,12	1,89; 2,13
Min; Max	1,5; 2,6	1,3; 2,3
Woche 52		
n	60	60
Mean (SD)	1,98 (0,18)	1,95 (0,20)
Median	1,96	1,97

25., 75. Perzentil	1,86; 2,09	1,86; 2,07
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	-0,03 (0,09)	-0,03 (0,11)
Median	-0,01	-0,04
25., 75. Perzentil	-0,06; 0,03	-0,09; 0,01
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,2; 0,6
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-0,03 (-0,06; 0,00)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,01 (-0,05; 0,02)	
P-Wert ^b	0,5167	
SMD (95% KI) ^c	-0,12 (-0,49; 0,25)	
<p>FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least-square]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>^a Unterschied ist 15 µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Baseline-AGV, Baseline z-Score Körpergröße und Baseline für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment.</p> <p>Fehlende Sitz- und Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wurde durch Anwendung von Baseline AGV (cm/Jahr) für Sitz- und Stehhöhe auf die letzte verfügbare Sitz- und Stehhöhemessung imputiert. Anschließend wurden diese imputierten Werte verwendet, um das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 zu berechnen</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.3.6; BMN 111-301_Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April – 25. Mai 2023</p>		

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der ergänzenden Analysen waren ähnlich wie die Gesamtanalyse der FAS Population und waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-54-Tabelle 4-56). Die Veränderung des Endpunkts über die Zeit ist in der folgenden Abbildung 4-7 dargestellt.

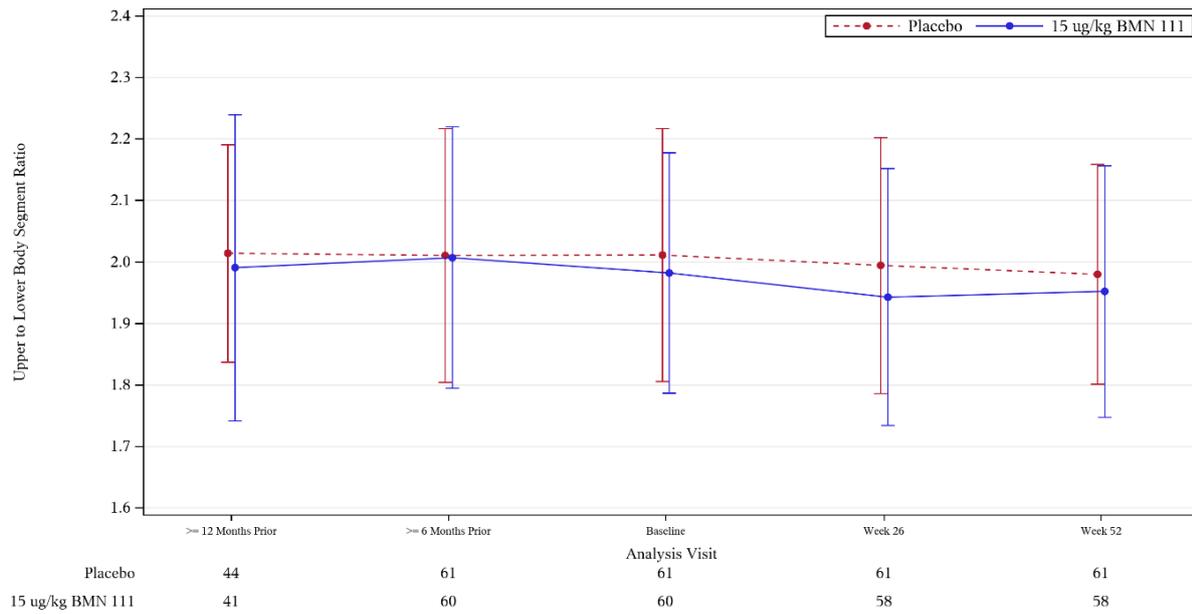


Abbildung 4-7: Veränderung des Verhältnisses des Ober- zu Unterkörpersegments über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-301) – RCT

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Abbildung 10.4.2.2.1, Abbildung 14.2.3.1A

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-57: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206, Analyse der Kovarianz des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörperproportionen in Woche 52 (Gesamt, Kohorte 1, 2 und 3) (FAS) – RCT

Analyse Population	Messung	Gesamt		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
		Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
FAS (randomisiert)	Baseline								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean(SD)	2,52 (0,06)	2,60 (0,07)	2,25 (0,19)	2,35 (0,17)	2,68 (0,33)	2,65 (0,30)	2,87 (0,07)	2,99 (0,16)
	Median	-	-	2,28	2,36	2,72	2,59	-	-
	Min; Max	1,9; 3,2	2,0; 4,0	1,9; 2,5	2,0; 2,7	2,1; 3,1	2,3; 3,1	2,6; 3,2	2,5; 4,0
	Woche 52								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean(SD)	2,39 (0,05) ^c	2,39 (0,06) ^c	2,17 (0,21)	2,21 (0,23)	2,60 (0,23)	2,37 (0,19)	2,64 (0,07) ^c	2,71 (0,10) ^c
	Median	-	-	2,20	2,21	2,64	2,37	-	-
	Min; Max	1,7; 2,9 ^c	1,7; 3,9 ^c	1,7; 2,5	1,7; 2,5	2,3; 2,9	2,1; 2,7	2,4; 2,9 ^c	2,4; 3,9 ^c
	Veränderung im Vergleich zu Baseline								
	n	32	32	16	15	8	8	8	9
	Mean(SD)	-0,12 (0,04) ^c	-0,21 (0,06) ^c	-0,09 (0,15)	-0,14 (0,22)	-0,08 (0,19)	-0,28 (0,28)	-0,24 (0,11) ^c	-0,27 (0,16) ^c
	Median	-	-	-0,08	-0,12	-0,15	-0,19	-	-
	Min; Max	-0,8; 0,2 ^c	-1,1; 1,0 ^c	-0,5; 0,2	-0,7; 0,3	-0,3; 0,2	-0,7; 0,1	-0,8; 0,1 ^c	-1,1; 1,0 ^c
	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,13 (-0,21; -0,06) ^c	-0,20 (-0,28; -0,13) ^c	-0,08 (-0,18; 0,01)	-0,14 (-0,24; -0,04)	-0,08(-0,22; 0,07)	-0,28(-0,43; - 0,14)	-0,27 (-0,47; - 0,07) ^c	-0,24 (-0,43; - 0,05) ^c
	Differenz der LS Mean (95% KI)^a	-0,07 (-0,17; 0,04) ^c		-0,06 (-0,20; 0,09)		-0,21 (-0,42; 0,00)		0,03 (-0,27; 0,32) ^c	
p-Wert^b	0,2163 ^c		0,4253		0,0534		0,8533 ^c		
SMD (95% KI)^d	-0,34 (-0,88; 0,21)		-0,31 (-1,07; 0,45)		-1,15 (-2,26; 0,02)		0,11 (-1,17; 1,39)		
FAS	N	32	43	16	19	8	12	8	12

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Baseline, Mean (SD)	2,52 (0,06)	2,60 (0,06)	2,25 (0,19)	2,33 (0,21)	2,68 (0,33)	2,62 (0,27)	2,87 (0,07)	3,02 (0,12)
	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,13 (-0,20; -0,06)	-0,19 (-0,25; -0,13)	-0,08 (-0,17; 0,01)	-0,12 (-0,20; -0,04)	-0,07 (-0,21; 0,08)	-0,23 (-0,34; -0,11)	-0,30 (-0,49; -0,11) ^c	-0,29 (-0,44; -0,13) ^c
	Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	-0,06 (-0,15; 0,03)		-0,04 (-0,16; 0,09)		-0,16 (-0,35; 0,03)		0,01 (-0,25; 0,27) ^c	
	p-Wert ^b	0,2050		0,5481		0,0908		0,9276	

KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]

a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo.
 b Zweiseitiger p-Wert.
 c Basierend auf 10 imputierten Datensätzen.
 d Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.
 * Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.
 LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter, Ausgangs-AGV und Ausgangsverhältnis von oberem zu unterem Körpersegment.
 Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 10.4.2.3.1, Tabelle 14.2.5.2.1, Tabelle 14.2.5.2.2, Tabelle 14.2.5.2.3, Tabelle 14.2.5.2.4, Tabelle 14.2.5.2.5, Tabelle 14.2.5.2.6, Tabelle 14.2.5.2.7, Tabelle 14.2.5.2.8, BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April bis 06. Juni 2023

Per Protokoll-Analyse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Per Protokoll-Analyse – RCT

Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Baseline								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	2,52 (0,36)	2,62 (0,43)	2,27 (0,18)	2,33 (0,18)	2,66 (0,35)	2,67 (0,31)	2,92 (0,18)	3,00 (0,50)
Median	2,44	2,50	2,30	2,36	2,63	2,61	2,93	3,05
Min; Max	1,9; 3,2	2,0; 4,0	1,9; 2,5	2,0; 2,7	2,1; 3,1	2,3; 3,1	2,7; 3,2	2,5; 4,0
Woche 52								
n	29	27	15	12	7	7	7	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	2,39 (0,31)	2,39 (0,26)	2,17 (0,21)	2,24 (0,20)	2,60 (0,25)	2,37 (0,20)	2,67 (0,17)	2,65 (0,16)
Median	2,34	2,40	2,22	2,25	2,67	2,34	2,69	2,66
Min; Max	1,7; 2,9	1,9; 2,9	1,7; 2,5	1,9; 2,5	2,3; 2,9	2,1; 2,7	2,4; 2,9	2,4; 2,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	29	27	15	12	7	7	7	8
Mean (SD)	-0,13 (0,21)	-0,22 (0,31)	-0,10 (0,14)	-0,09 (0,18)	-0,06 (0,20)	-0,30 (0,29)	-0,25 (0,32)	-0,35 (0,44)
Median	-0,12	-0,17	-0,09	-0,09	-0,15	-0,20	-0,15	-0,29
Min; Max	-0,8; 0,2	-1,1; 0,3	-0,5; 0,1	-0,3; 0,3	-0,3; 0,2	-0,7; 0,1	-0,8; 0,1	-1,1; 0,2
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,14 (-0,21; -0,07)	-0,21 (-0,28; -0,13)	-0,10 (-0,19; -0,01)	-0,10 (-0,20; 0,00)	-0,08 (-0,26; 0,11)	-0,29 (-0,47; -0,10)	-0,26 (-0,45; -0,06)	-0,33 (-0,51; -0,16)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	-0,06 (-0,17; 0,04)		0,00 (-0,13; 0,14)		-0,21 (-0,48; 0,05)		-0,08 (-0,38; 0,23)	
p-Wert ^b	0,2272		0,9422		0,0998		0,5849	
SMD (95% KI) ^c	-0,35 (-0,91; 0,22)		0,03 (-0,77; 0,83)		-1,05 (-2,23; 0,19)		-0,40 (-1,78; 1,00)	
KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo. b Zweiseitiger p-Wert. c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung. * Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter und Ausgangs-AGV. Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 14.2.5.2.9, BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April bis 06. Juni 2023								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sensitivitäts- und ergänzende Analysen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-206, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen (ANCOVA-Modell, FAS) – RCT

Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
FAS (randomisierte Probanden mit einer Datenerhebung in Woche 52)								
Baseline								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	2,50 (0,36)	2,59 (0,41)	2,25 (0,19)	2,35 (0,17)	2,66 (0,35)	2,65 (0,30)	2,87 (0,21)	3,00 (0,50)
Median	2,44	2,50	2,28	2,36	2,63	2,59	2,92	3,05
Min; Max	1,9; 3,2	2,0; 4,0	1,9; 2,5	2,0; 2,7	2,1; 3,1	2,3; 3,1	2,6; 3,2	2,5; 4,0
Woche 52								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	2,39 (0,31)	2,37 (0,27)	2,17 (0,21)	2,21 (0,23)	2,60 (0,25)	2,37 (0,19)	2,64 (0,19)	2,65 (0,16)
Median	2,34	2,40	2,20	2,21	2,67	2,37	2,66	2,66
Min; Max	1,7; 2,9	1,7; 2,9	1,7; 2,5	1,7; 2,5	2,3; 2,9	2,1; 2,7	2,4; 2,9	2,4; 2,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	31	31	16	15	7	8	8	8
Mean (SD)	-0,12 (0,21)	-0,23 (0,31)	-0,09 (0,15)	-0,14 (0,22)	-0,06 (0,20)	-0,28 (0,28)	-0,24 (0,30)	-0,35 (0,44)
Median	-0,12	-0,13	-0,08	-0,12	-0,15	-0,19	-0,17	-0,29
Min; Max	-0,8; 0,2	-1,1; 0,3	-0,5; 0,2	-0,7; 0,3	-0,3; 0,2	-0,7; 0,1	-0,8; 0,1	-1,1; 0,2
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,13 (-0,20; -0,07)	-0,21 (-0,28; -0,14)	-0,08 (-0,18; 0,01)	-0,14 (-0,24; -0,04)	-0,07 (-0,24; 0,10)	-0,27 (-0,43; -0,11)	-0,30 (-0,46; -0,13)	-0,29 (-0,45; -0,12)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	-0,08 (-0,18; 0,02)		-0,06 (-0,20; 0,09)		-0,21 (-0,44; 0,03)		-0,01 (-0,24; 0,27)	
p-Wert ^b	0,1192		0,4253		0,0797		0,9243	
SMD (95% KI) ^c	-0,42 (-0,95; 0,11)		-0,31 (-1,07; 0,45)		-1,08 (-2,23; 0,12)		0,06 (-1,10; 1,22)	
FAS (randomisiert, Ausschluss von Probanden mit unterschiedlichen Größenparametern an Baseline und Woche 52 (gemischte Bewertungen))								
Baseline								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	2,53 (0,07)	2,64 (0,08)	2,24 (0,19)	2,36 (0,18)	2,68 (0,33)	2,70 (0,28)	2,87 (0,07)	2,99 (0,16)
Median	-	-	2,28	2,42	2,72	2,61	-	-
Min; Max	1,9; 3,2	2,0; 4,0	1,9; 2,5	2,0; 2,7	2,1; 3,1	2,4; 3,1	2,6; 3,2	2,5; 4,0
Woche 52								
n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	2,40 (0,06)	2,43 (0,06)	2,16 (0,22)	2,24 (0,23)	2,60 (0,23)	2,41 (0,16)	2,64 (0,07)	2,71 (0,10)
Median	-	-	2,20	2,30	2,64	2,40	-	-
Min; Max	1,7; 2,9	1,7; 3,9	1,7; 2,5	1,7; 2,5	2,3; 2,9	2,2; 2,7	2,4; 2,9	2,4; 3,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline								
n	30	29	14	13	8	7	8	9
Mean (SD)	-0,12 (0,04)	-0,21 (0,06)	-0,08 (0,16)	-0,13 (0,23)	-0,08 (0,19)	-0,29 (0,30)	-0,24 (0,11)	-0,27 (0,16)
Median	-	-	-0,08	-0,11	-0,15	-0,17	-	-
Min; Max	-0,8; 0,2	-1,1; 1,0	-0,5; 0,2	-0,7; 0,3	-0,3; 0,2	-0,7; 0,1	-0,8; 0,1	-1,1; 1,0
LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	-0,14 (-0,22; -0,07)	-0,19 (-0,27; -0,11)	-0,09 (-0,19; 0,02)	-0,11 (-0,22; -0,01)	-0,11 (-0,25; 0,02)	-0,25 (-0,40; -0,11)	-0,27 (-0,47; -0,07)	-0,24 (-0,43; -0,05)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	-0,04 (-0,15; 0,07)		-0,03 (-0,18; 0,13)		-0,14 (-0,35; 0,07)		0,03 (-0,27; 0,32)	
p-Wert ^b	0,4387		0,7169		0,1649		0,8533	
SMD (95% KI) ^c	-0,22 (-0,79; 0,35)		-0,15 (-0,96; 0,66)		-0,86 (-2,02; 0,34)		0,11 (-1,17; 1,39)	
<p>KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysensatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz</p> <p>a Die Differenz ist Vosoritid minus Placebo.</p> <p>b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>c Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; allerdings basiert diese SMD auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>*Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis <6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Ausgangsalter und Ausgangs-AGV.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 14.2.5.2.10, BMN 111-206_Zusätzliche Analysen_U-L BSR vom 20. April bis 06. Juni 2023</p>								

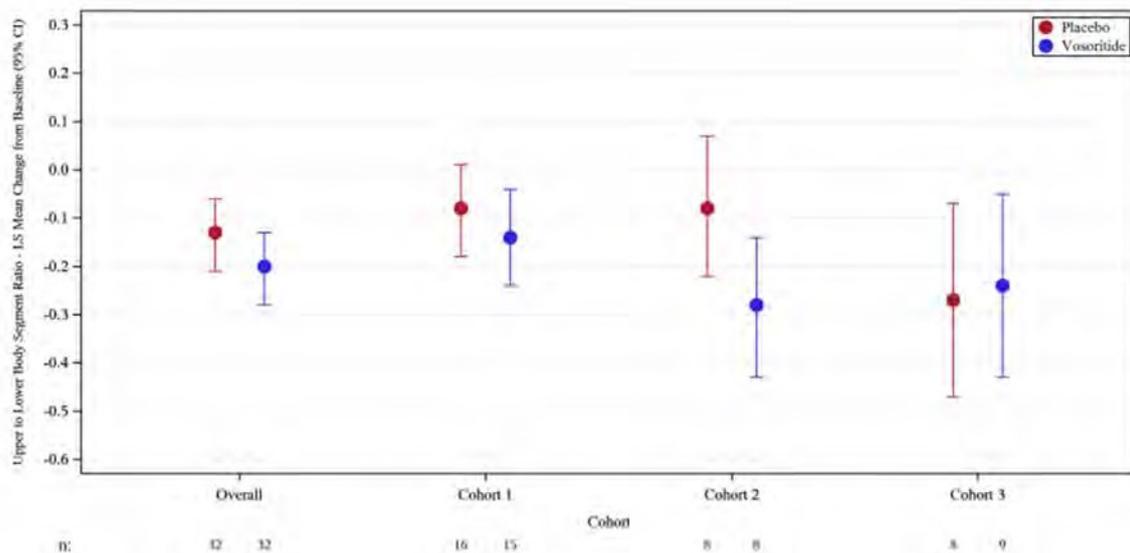


Abbildung 4-8: Mittlere LS-Veränderung gegenüber Baseline (95% KI) des Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 (FAS – randomisiert) (Studie BMN 111-206) – RCT

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; LS, kleinstes Quadrat [least square]

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Abbildung 10.4.2.3.1, Abbildung 14.2.4.2.B

Das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 von Vosoritid im Vergleich zu Placebo ist in Tabelle 4-57 zusammengefasst und in Abbildung 4-8 dargestellt. Die Ergebnisse zeigten eine numerische Abnahme des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation (LSM-Differenz von -0,07). Die mittlere LS-Differenz war über die Kohorten hinweg nicht konsistent.

Die Ergebnisse der FAS-Population, die die Sentinel-patienten einschließt sind in Tabelle 4-57, die der per-Protokoll Analyse in Tabelle 4-58, und die der Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen in Tabelle 4-59 dargestellt.

Zusammenfassung ‚Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment‘ in den Studien BMN 111-301 und BMN 206

Die Ergebnisse ergaben für das gesamte Anwendungsgebiet ab dem zweiten Lebensjahr keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bzw. keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (Differenz von -0,06 (95% KI: -0,20; 0,09; $p=0,4253$) in Studie BMN 111-206 und -0,01 (95% KI: -0,05, 0,02; $p<0,5060$) in Studie BMN 111-301). Dies ist klinisch wichtig und zeigt, dass die beobachtete Wachstumszunahme sowohl an der Wirbelsäule als auch an den unteren Gliedmaßen proportional erfolgte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt jeweils nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen für die Altersgruppe 2 bis ≤ 5 und ab 5 Jahren vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.4 Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten – RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	<p>Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten gegenüber Baseline in Woche 52 war sekundärer Endpunkt. Das Verhältnis der Körperproportionen wurde im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt und mit den gleichen Methoden wie der primäre Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erfasst und analysiert (siehe Tabelle 4-20). Folgende Körperproportionenverhältnisse wurden ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Fersenlänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis Armspanne zu Stehhöhe <p>Anthropometrische Messungen wurden an Tag 1 und in Woche 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück lag.</p> <p>Die Körperproportionen wurden beim Screening, an Tag 1, Woche 26, und Woche 52 evaluiert und auf 2 Dezimalstellen berechnet.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte für jedes Körperproportionenverhältnis tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden), zudem grafisch als Box-Plots.</p> <p>Die Veränderung des Verhältnis Ober- zum Unterkörpersegment wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben. Die Effektgröße wurde nachträglich mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI]) geschätzt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>
BMN 111-206	<p>Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten wird im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt.</p> <p>Das Verhältnis der Körperproportionen umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Fersenlänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe

Anthropometrische Messungen werden an Tag 1 und in Woche 6, 13, 26, 39 und 52 durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 6 erfolgte oder die letzte Messung mehr als 2 Wochen zurück liegt. Die Baseline-Wachstumsmaße sind diejenigen, die an Tag 1 gemessen werden, unabhängig vom Zeitpunkt relativ zur Dosierung.

Die absoluten Werte zu Baseline, Woche 26 und Woche 52 sowie die Veränderung in Woche 26 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline werden zusammengefasst und nach Kohorten und insgesamt präsentiert. Die Effektgröße wurde nachträglich mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD [95 %-KI]) geschätzt.

Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population (randomisiert), die alle randomisierten Probanden einschloss.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurde auf Studienebene jeweils mit „niedrig“ eingestuft (4.3.1.2.2). Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie.

In beiden Studien waren sowohl Prüfarzte als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analysen basierten auf der FAS-Population (BMN 111-301) und der FAS-Population (randomisiert) (BMN 111-206) mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führende Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ wird deshalb für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-301 in Woche 52, ANCOVA (FAS) – RCT

Maß Ergebnisse	Placebo (N = 61)	15 µg/kg Vosoritid (N = 60)
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge		
Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	1,05 (0,08)	1,08 (0,14)
Min; Max	0,9; 1,3	0,8; 1,6
Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	1,09 (0,09)	1,09 (0,13)
Min; Max	0,9; 1,3	0,9; 1,5
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	0,04 (0,10)	0,01 (0,10)
Min; Max	-0,2; 0,3	-0,2; 0,3
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,03 (0,00; 0,06)	0,02 (-0,01; 0,05)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	-0,01 (-0,04; 0,02)	
p-Wert ^c	0,5683	
SMD (95% KI) ^g	-0,11 (-0,48; 0,26)	
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge^d		
Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	0,66 (0,05)	0,65 (0,07)
Min; Max	0,5; 0,8	0,5; 0,8
Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	0,67 (0,05)	0,66 (0,07)
Min; Max	0,5; 0,8	0,5; 0,8
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	0,01 (0,05)	0,01 (0,06)
Min; Max	-0,1; 0,1	-0,2; 0,2
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,02 (0,00; 0,04)	0,01 (0,00; 0,03)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	-0,01 (-0,02; 0,01)	
p-Wert ^c	0,5678	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SMD (95% KI) ^g	-0,11 (-0,47; 0,26)	
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (Tibia)^e		
Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	1,08 (0,11)	1,07 (0,13)
Min; Max	0,9; 1,4	0,8; 1,5
Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	1,10 (0,11)	1,07 (0,13)
Min; Max	0,9; 1,4	0,9; 1,4
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	0,02 (0,08)	0,00 (0,10)
Min; Max	-0,2; 0,2	-0,3; 0,2
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,03 (0,01; 0,06)	0,01 (-0,01; 0,04)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	-0,02 (-0,05; 0,01)	
p-Wert ^c	0,1949	
SMD (95% KI) ^g	-0,24 (-0,61; 0,12)	
Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe^f		
Baseline		
n	61	58
Mean (SD)	0,90 (0,04)	0,90 (0,06)
Min; Max	0,8; 1,0	0,8; 1,2
Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	0,90 (0,04)	0,90 (0,04)
Min; Max	0,8; 1,0	0,8; 1,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n	61	58
Mean (SD)	0,00 (0,01)	-0,01 (0,04)
Min; Max	0,0; 0,0	-0,3; 0,0
LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,00 (0,00; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,00)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	-0,01 (-0,02; 0,00)	
p-Wert ^c	0,1226	
SMD (95% KI) ^g	-0,29 (-0,66; 0,08)	
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz		
^a LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und Baseline für den z-Score Körpergröße.		
^b Differenz ist 15µg/kg Vosoritid minus Placebo.		
^c Zweiseitiger p-Wert.		

^d LS-mean und Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Die Modellterme beinhalteten das Stratum, definiert durch das Geschlecht und das Tanner-Stadium, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV, Baseline für den z-Score Körpergröße und Ausgangs-Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge.

^e LS-mean und die Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-z-Score für die Körpergröße und Ausgangs-Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge.

^f Die LS-mean und die Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Die Modellterme umfassten das Stratum, das durch das Geschlecht und das Tanner-Stadium definiert wurde, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Baseline für den z-Score Körpergröße und Verhältnis von Armspanweite zu Stehhöhe im Ausgangszustand.

^g Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, ähnlich dem Hedges'g; jedoch basierend auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.

Fehlende Werte in Woche 52 wurden nicht korrigiert.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 10.4.3.3.1; BMN 111-301_Zusätzliche Analysen_BOD-prop.RT vom 20. April 2023

Das Verhältnis der Körperproportionen, einschließlich Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Fersenlänge, Oberschenkel- zu Tibiallänge und Armspanweite zu Stehhöhe, war in beiden Behandlungsarmen in Woche 52 ähnlich.

Die Ergebnisse der ANCOVA-Modellanalyse der Veränderung gegenüber Baseline in jedem Körperproportionsverhältnis in Woche 52 sind in Tabelle 4-62 dargestellt.

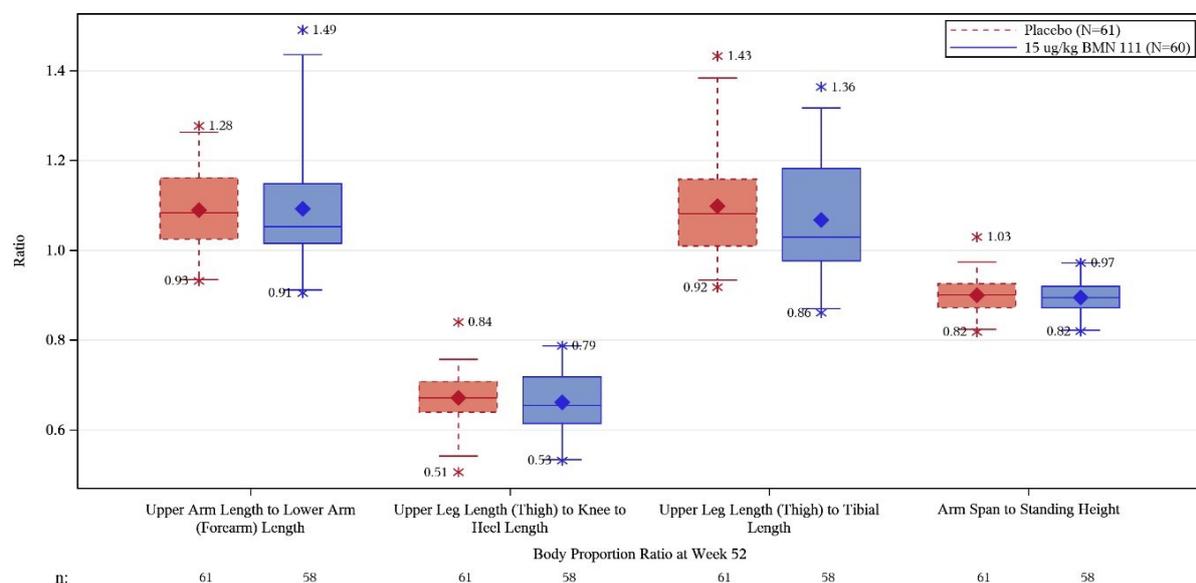


Abbildung 4-9: Box-Plot der Körperproportionsverhältnisse in Woche 52 (FAS) (Studie BMN 111-301) - RCT

Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mittelwert (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stellen Ausreißer dar.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Datenschnitt: 05. Dezember 2019 Abbildung 14.2.4.1A.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Körperproportionsverhältnissen zwischen den Behandlungsgruppen über 52 Wochen der Behandlung (Abbildung 4-9).

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-206 – RCT

Analyse Population	Messung Ergebnisse	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
		Placebo (N = 32)	Vosoritid (N = 32)	Placebo (N = 16)	Vosoritid (N = 15)	Placebo (N = 8)	Vosoritid (N = 8)	Placebo (N = 8)	Vosoritid (N = 9)
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge									
FAS (randomized)	Baseline								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	1,08 (0,10)	1,07 (0,07)	1,08 (0,10)	1,10 (0,06)	1,14 (0,08)	1,02 (0,08)	1,04 (0,07)	1,06 (0,07)
	Median	1,08	1,06	1,07	1,11	1,14	1,02	1,04	1,04
	Min; Max	0,9; 1,3	0,9; 1,2	0,9; 1,3	1,0; 1,2	1,1; 1,3	0,9; 1,2	0,9; 1,1	1,0; 1,2
	Woche 52								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	1,09 (0,11)	1,07 (0,12)	1,13 (0,14)	1,10 (0,13)	1,05 (0,04)	1,05 (0,12)	1,06 (0,08)	1,03 (0,10)
	Median	1,07	1,07	1,09	1,08	1,05	1,05	1,07	1,00
	Min; Max	0,9; 1,4	0,9; 1,4	1,0; 1,4	0,9; 1,4	1,0; 1,1	0,9; 1,2	0,9; 1,2	0,9; 1,2
	Veränderung von Baseline zu Woche 52								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	0,01 (0,14)	-0,01 (0,13)	0,05 (0,15)	-0,01 (0,13)	-0,09 (0,06)	0,03 (0,10)	0,02 (0,11)	-0,04 (0,13)
	Median	-0,01	-0,03	0,02	-0,03	-0,08	0,02	0,04	-0,05
	Min; Max	-0,2; 0,4	-0,2; 0,3	-0,1; 0,4	-0,2; 0,3	-0,2; 0,0	-0,1; 0,2	-0,2; 0,2	-0,2; 0,2
	LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,02 (-0,02; 0,06)	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,05 (-0,02; 0,11)	0,00 (-0,07; 0,07)	-0,06 (-0,15; 0,04)	-0,01 (-0,11; 0,10)	0,01 (-0,07; 0,10)	-0,03 (-0,11; 0,06)
	Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	-0,03 (-0,09; 0,03)		-0,05 (-0,15; 0,05)		0,05 (-0,12; 0,22)		-0,04 (-0,17; 0,09)	
	p-Wert ^c	0,3378		0,3092		0,4971		0,5299	
	SMD (95% KI) ^g	-0,26 (-0,79; 0,27)		-0,39 (-1,14; 0,36)		0,57 (-1,03; 2,12)		-0,36 (-1,47; 0,75)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge ^d							
FAS (randomized)	Baseline								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	0,65 (0,10)	0,67 (0,09)	0,64 (0,07)	0,64 (0,09)	0,71 (0,10)	0,68 (0,07)	0,62 (0,13)	0,73 (0,08)
	Median	0,64	0,67	0,63	0,66	0,67	0,66	0,63	0,74
	Min; Max	0,3; 0,9	0,4; 0,8	0,5; 0,8	0,4; 0,8	0,6; 0,9	0,6; 0,8	0,3; 0,8	0,6; 0,8
	Woche 52								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	0,63 (0,05)	0,65 (0,07)	0,63 (0,05)	0,65 (0,07)	0,62 (0,03)	0,62 (0,07)	0,63 (0,05)	0,67 (0,08)
	Median	0,62	0,67	0,63	0,67	0,62	0,62	0,62	0,67
	Min; Max	0,5; 0,7	0,5; 0,8	0,5; 0,7	0,5; 0,7	0,6; 0,7	0,5; 0,7	0,5; 0,7	0,6; 0,8
	Veränderung von Baseline zu Woche 52								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	-0,02 (0,11)	-0,02 (0,09)	-0,01 (0,08)	0,01 (0,08)	-0,09 (0,10)	-0,06 (0,09)	0,01 (0,16)	-0,06 (0,10)
	Median	-0,02	-0,01	-0,01	0,02	-0,07	-0,07	-0,02	-0,06
	Min; Max	-0,2; 0,3	-0,2; 0,2	-0,2; 0,2	-0,2; 0,2	-0,2; 0,0	-0,2; 0,1	-0,2; 0,3	-0,2; 0,1
	LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,03 (-0,05; -0,01)	-0,01 (-0,04; 0,01)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,01 (-0,02; 0,04)	-0,09 (-0,13; -0,04)	-0,06 (-0,11; -0,02)	-0,05 (-0,14; 0,04)	0,00 (-0,08; 0,09)
Differenz der LS mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	0,02 (-0,02; 0,05)		0,02 (-0,03; 0,06)		0,02 (-0,05; 0,09)		0,05 (-0,10; 0,20)		
p-Wert ^c	0,3724		0,4903		0,4694		0,4659		
SMD (95% KI) ^g	0,25 (-0,30; 0,79)		0,26 (-0,48; 1,00)		0,48 (-0,79; 1,72)		0,66 (-1,08; 2,36)		
		Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (Tibia) ^e							
FAS (randomized)	Baseline								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	1,06 (0,19)	1,07 (0,16)	1,05 (0,13)	1,02 (0,18)	1,14 (0,17)	1,16 (0,10)	1,00 (0,28)	1,08 (0,14)
	Median	1,03	1,06	1,04	1,01	1,08	1,16	0,98	1,11
	Min; Max	0,6; 1,5	0,7; 1,4	0,8; 1,3	0,7; 1,4	1,0; 1,4	1,0; 1,3	0,6; 1,5	0,9; 1,3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Woche 52								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	1,02 (0,11)	1,04 (0,11)	1,05 (0,14)	1,04 (0,11)	0,98 (0,11)	1,03 (0,08)	1,00 (0,05)	1,05 (0,15)
	Median	1,01	1,05	1,04	1,06	1,00	1,04	1,01	1,05
	Min; Max	0,8; 1,4	0,8; 1,3	0,9; 1,4	0,8; 1,2	0,8; 1,1	0,9; 1,1	0,9; 1,1	0,9; 1,3
	Veränderung von Baseline zu Woche 52								
	n	31	29	16	15	7	6	8	8
	Mean (SD)	-0,04 (0,21)	-0,02 (0,18)	0,00 (0,12)	0,03 (0,19)	-0,16 (0,24)	-0,14 (0,08)	0,00 (0,29)	-0,03 (0,19)
	Median	-0,01	-0,01	0,01	0,02	-0,11	-0,12	-0,01	-0,04
	Min; Max	-0,6; 0,5	-0,4; 0,3	-0,3; 0,2	-0,4; 0,3	-0,6; 0,1	-0,3; -0,1	-0,5; 0,5	-0,3; 0,2
	LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,04 (-0,08; 0,00)	-0,02 (-0,06; 0,03)	0,01 (-0,05; 0,07)	0,01 (-0,05; 0,08)	-0,19 (-0,25; -0,13)	-0,10 (-0,17; -0,03)	-0,04 (-0,16; 0,07)	0,02 (-0,10; 0,13)
	Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	0,03 (-0,04; 0,09)		0,00 (-0,09; 0,10)		0,09 (-0,01; 0,19)		0,06 (-0,12; 0,24)	
	p-Wert ^c	0,3993		0,9653		0,0600		0,4743	
	SMD (95% KI) ^g	0,23 (-0,30; 0,76)		0,02 (-0,72; 0,75)		1,42 (-0,06; 2,82)		0,47 (-0,80; 1,72)	
Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe^f									
FAS (randomized)	Baseline								
	n	31	28	16	15	7	6	8	7
	Mean (SD)	0,88 (0,03)	0,88 (0,04)	0,88 (0,03)	0,87 (0,06)	0,88 (0,03)	0,87 (0,02)	0,88 (0,04)	0,88 (0,02)
	Median	0,89	0,88	0,89	0,88	0,89	0,88	0,88	0,88
	Min; Max	0,8; 0,9	0,7; 0,9	0,8; 0,9	0,7; 0,9	0,8; 0,9	0,9; 0,9	0,8; 0,9	0,8; 0,9
	Woche 52								
	n	31	28	16	15	7	6	8	7
	Mean (SD)	0,88 (0,03)	0,87 (0,05)	0,88 (0,03)	0,88 (0,04)	0,88 (0,02)	0,85 (0,02)	0,86 (0,02)	0,85 (0,08)
	Median	0,88	0,87	0,88	0,88	0,88	0,86	0,87	0,88

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	0,8; 0,9	0,7; 0,9	0,8; 0,9	0,8; 0,9	0,9; 0,9	0,8; 0,9	0,8; 0,9	0,7; 0,9
Veränderung von Baseline zu Woche 52								
n	31	28	16	15	7	6	8	7
Mean (SD)	0,00 (0,03)	-0,01 (0,06)	0,00 (0,02)	0,01 (0,06)	0,00 (0,02)	-0,02 (0,02)	-0,01 (0,04)	-0,03 (0,09)
Median	0,00	-0,01	0,00	-0,01	0,01	-0,02	-0,02	-0,01
Min; Max	-0,1; 0,1	-0,2; 0,2	-0,1; 0,0	0,0; 0,2	0,0; 0,0	0,0; 0,0	-0,1; 0,1	-0,2; 0,0
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,00 (-0,01; 0,02)	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,01 (-0,01; 0,03)	0,00 (-0,02; 0,02)	0,00 (-0,01; 0,02)	-0,02 (-0,04; -0,01)	-0,01 (-0,06; 0,03)	-0,03 (-0,08; 0,02)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^b	-0,01 (-0,04; 0,01)		-0,01 (-0,03; 0,02)		-0,03 (-0,05; -0,01)		-0,02 (-0,09; 0,06)	
p-Wert ^c	0,1535		0,6201		0,0209		0,5966	
SMD (95% KI) ^g	-0,40 (-0,94; 0,15)		-0,20 (-0,96; 0,57)		-2,02 (-3,68; -0,28)		-0,32 (-1,45; 0,83)	
<p>ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz [standardized mean difference]</p> <p>^a LS means und Differenzen der LS means wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modellparametern gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV und Baseline für den z-Score Körpergröße.</p> <p>^b Differenz ist 15µg/kg Vosoritid minus Placebo.</p> <p>^c Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^d LS-mean und Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Die Modellterme beinhalteten das Stratum, definiert durch das Geschlecht und das Tanner-Stadium, die Behandlung, das Ausgangsalter, die Ausgangs-AGV, Baseline für den z-Score Körpergröße und Ausgangs-Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge.</p> <p>^e LS-mean und die Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Ausgangs-z-Score für die Körpergröße und Ausgangs-Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge.</p> <p>^f Die LS-mean und die Differenz der LS-mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Die Modellterme umfassten das Stratum, das durch das Geschlecht und das Tanner-Stadium definiert wurde, die Behandlung, das Ausgangsalter, Ausgangs-AGV, Baseline für den z-Score Körpergröße und Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe im Ausgangszustand.</p> <p>^g Die SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz) ist ein Maß für die Effektgröße, entsprechend dem Hedges g; jedoch basierend auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p>*Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>Quelle: BMN 111-206_Zusätzliche Analysen_BOD-prop.RT vom 26. Mai 2023 Tabelle 14.2.5.3.101, Tabelle 14.2.5.3.102, Tabelle 14.2.5.3.103, Tabelle 14.2.5.3.104, Tabelle 14.2.5.4.101, Tabelle 14.2.5.4.102, Tabelle 14.2.5.4.103, Tabelle 14.2.5.4.104, Tabelle 14.2.5.5.101, Tabelle 14.2.5.5.102, Tabelle 14.2.5.5.103, Tabelle 14.2.5.5.104, Tabelle 14.2.5.6.101, Tabelle 14.2.5.6.102, Tabelle 14.2.5.6.103, Tabelle 14.2.5.6.104</p>
--	--

Das Verhältnis der Körperproportionen, einschließlich Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Fersenlänge, Oberschenkel- zu Tibiallänge und Armspannweite zu Stehhöhe, war in der Kohorte 1 in beiden Behandlungsarmen in Woche 52 ähnlich. Die Ergebnisse der ANCOVA-Modellanalyse der Veränderung gegenüber Baseline in jedem Körperproportionsverhältnis in Woche 52 sind in Tabelle 4-63 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt jeweils nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen für die Altersgruppe 2 bis ≤5 und ab 5 Jahren vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	<p>Das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) – Generic Core Scales ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Heranwachsenden. Es kann sowohl von Eltern oder Betreuungspersonen (Proxy Report) als auch von Kindern und Jugendlichen selbst (Selbstberichts-Version) ausgefüllt werden. Dabei sind unterschiedliche Versionen je nach Alter des Kindes verfügbar: für Eltern für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren, sowie Selbstberichtsversionen für Kinder von 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren oder Jugendliche von 13 bis 18 Jahren. Die Selbstberichtsversion kam in dieser Studie erst in der Altersgruppe ab 8 Jahren zum Einsatz.</p> <p>Es werden die Domänen physische (8 Items), emotionale (5 Items), soziale (5 Items) und schulische (3-5 Items) Funktion auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem) erfasst (1-Monats-Bezugszeitraum). Die Antworten werden revers und linear in eine Skala von 0-100 transformiert (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0). Höhere Punktzahlen bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Zusätzlich zu den Mittelwerten je Skala wurden zwei Summen-Scores (basierend auf transformierten Daten) sowie ein Gesamtskalenwert (Mittelwert aller Items) berechnet, wobei der Summen-Score Psychosoziale Gesundheit aus den Skalen emotionale, soziale und schulische Funktion zusammengefasst wird und der Summenscore physische Gesundheit aus der Skala physische Funktion besteht.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils von den Eltern und Kindern (mindestens 8 Jahre alt) während des Screenings und in Woche 26 und 52 ausgefüllt.</p>

	<p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> <p>Sofern mindestens 50% der Items einer Skala ausgefüllt waren, wurde der Mittelwert für jede Skala unter Verwendung der transformierten Werte als Summe der Items über die Anzahl der beantworteten Items berechnet (um fehlende Daten zu berücksichtigen). Wenn mehr als 50% der Items innerhalb einer Skala fehlten, wurden die Skalenwerte nicht berechnet, sondern als fehlend gewertet [23].</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet. Statistische Analysen der Mittelwertdifferenzen (und Hedges'g) waren nicht geplant, wurden jedoch für dieses Dossier nachträglich durchgeführt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>
BMN 111-206	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PedsQL™ – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Nicht zutreffend					

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „PedsQL™“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL™ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

Eltern-berichteter PedsQL™	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Gesamtscore		
Baseline		
n	59	59
Mean (SD)	72,03 (16,79)	71,45 (16,19)
Median	73,86	71,74
25.; 75. Perzentil	59,78; 84,78	58,70; 84,78
Min; Max	30,4; 100,0	30,4; 100,0
Woche 26		
n	59	54
Mean (SD)	74,03 (16,81)	72,12 (16,58)
Median	77,17	72,28
25.; 75. Perzentil	64,77; 88,04	66,30; 84,78
Min; Max	30,4; 97,8	26,1; 97,8
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	2,07 (10,85)	0,49 (17,42)
Median	0,00	0,55
25.; 75. Perzentil	-5,43; 9,78	-6,52; 11,95
Min; Max	-28,3; 30,4	-70,7; 29,4
Woche 52		
n	59	56
Mean (SD)	73,29 (16,37)	71,44 (15,96)
Median	72,83	75,55
25.; 75. Perzentil	61,96; 88,04	59,78; 83,16
Min; Max	35,9; 98,9	25,0; 96,7
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	57	56
Mean (SD)	1,10 (12,74)	-0,07 (17,29)
Median	2,96	-0,54
25.; 75. Perzentil	-5,43; 9,78	-7,61; 7,62
Min; Max	-38,0; 21,7	-75,0; 38,1
Differenz der Veränderung (95% KI)	-1,17 (-6,84; 4,51)	
P-Wert ^b	0,6838	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,08 (-0,45; 0,29)	
Summenscore körperliche Gesundheit		
Baseline		
n	59	59
Mean (SD)	70,76 (20,75)	70,75 (23,71)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	75,00	75,00
25., 75. Perzentil	59,38; 84,38	53,13; 90,63
Min; Max	25,0; 100,0	3,6; 100,0
Woche 26		
n	59	54
Mean (SD)	72,81 (22,26)	70,76 (22,66)
Median	75,00	75,00
25.; 75. Perzentil	56,25; 90,63	56,25; 90,63
Min; Max	18,8; 100,0	15,6; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	2,40 (17,77)	0,00 (21,13)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-6,25; 15,62	-9,37; 10,71
Min; Max	-62,5; 40,6	-81,3; 46,4
Woche 52		
n	59	56
Mean (SD)	71,34 (18,87)	69,63 (23,57)
Median	71,88	71,88
25., 75. Perzentil	56,25; 87,50	50,00; 92,19
Min; Max	28,1; 100,0	9,4; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	57	56
Mean (SD)	1,21 (17,09)	-0,61 (23,32)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-6,25; 9,38	-9,38; 9,38
Min; Max	-65,6; 37,5	-90,6; 65,6
Differenz der Veränderung (95% KI)	-1,82 (-9,46; 5,82)	
P-Wert ^b	0,6375	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,09 (-0,46; 0,28)	
Summenscore psychosoziale Gesundheit		
Baseline		
n	59	59
Mean (SD)	72,70 (16,90)	71,78 (14,32)
Median	73,33	71,67
25., 75. Perzentil	58,33; 88,33	60,00; 85,00
Min; Max	31,7; 100,0	38,3; 100,0
Woche 26		
n	59	54
Mean (SD)	74,74 (16,18)	72,84 (15,18)
Median	80,00	73,33
25.; 75. Perzentil	61,67; 86,67	61,67; 85,00
Min; Max	31,7; 100,0	31,7; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	1,97 (10,68)	0,80 (17,62)
Median	1,67	3,34
25.; 75. Perzentil	-5,00; 8,34	-6,66; 11,67
Min; Max	-21,7; 28,3	-65,0; 26,7
Woche 52		
n	59	56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	74,31 (17,29)	72,41 (13,84)
Median	76,67	73,34
25., 75. Perzentil	61,67; 88,33	61,67; 82,50
Min; Max	36,7; 100,0	33,3; 98,3
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	57	56
Mean (SD)	1,02 (13,35)	0,27 (16,08)
Median	3,33	1,67
25., 75. Perzentil	-6,67; 8,92	-6,66; 10,00
Min; Max	-31,7; 26,7	-66,7; 28,3
Differenz der Veränderung (95% KI)	-0,75 (-6,26; 4,75)	
P-Wert ^b	0,7870	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,05 (-0,42; 0,32)	
Emotionale Funktionalität		
Baseline		
n	59	59
Mean (SD)	75,51 (18,88)	74,41 (15,59)
Median	75,00	70,00
25., 75. Perzentil	60,00; 90,00	65,00; 90,00
Min; Max	35,0; 100,0	40,0; 100,0
Woche 26		
n	59	54
Mean (SD)	76,74 (17,48)	76,67 (19,16)
Median	80,00	80,00
25.; 75. Perzentil	60,00; 90,00	65,00; 95,00
Min; Max	40,0; 100,0	30,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	1,18 (13,01)	2,13 (17,98)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-5,00; 10,00	-10,00; 10,00
Min; Max	-20,0; 40,0	-70,0; 40,0
Woche 52		
n	59	56
Mean (SD)	78,64 (20,02)	78,39 (14,68)
Median	85,00	80,00
25., 75. Perzentil	60,00; 95,00	67,50; 90,00
Min; Max	30,0; 100,0	35,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	57	56
Mean (SD)	2,72 (16,64)	3,66 (17,49)
Median	5,00	5,00
25., 75. Perzentil	-5,00; 10,00	-5,00; 15,00
Min; Max	-55,0; 40,0	-65,0; 40,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	0,94 (-5,42; 7,30)	
P-Wert ^b	0,7699	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,05 (-0,31; 0,42)	
Soziale Funktionalität		
Baseline		
n	59	59
Mean (SD)	66,76 (20,94)	67,20 (19,72)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	65,00	60,00
25., 75. Perzentil	50,00; 85,00	55,00; 85,00
Min; Max	10,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 26		
n	59	54
Mean (SD)	71,27 (19,09)	68,96 (19,51)
Median	75,00	70,00
25.; 75. Perzentil	60,00; 85,00	55,00; 85,00
Min; Max	10,0; 100,0	25,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	4,50 (15,55)	1,92 (22,09)
Median	0,00	2,50
25.; 75. Perzentil	0,00; 10,00	-10,00; 20,00
Min; Max	-40,0; 40,0	-75,0; 45,0
Woche 52		
n	59	56
Mean (SD)	70,00 (20,70)	66,96 (19,86)
Median	70,00	65,00
25., 75. Perzentil	55,00; 85,00	55,00; 80,00
Min; Max	25,0; 100,0	20,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	57	56
Mean (SD)	2,39 (16,93)	-0,36 (20,40)
Median	5,00	0,00
25., 75. Perzentil	-10,00; 12,50	-10,00; 12,50
Min; Max	-35,0; 45,0	-80,0; 40,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	-2,75 (-9,73; 4,24)	
P-Wert ^b	0,4373	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,15 (-0,51; 0,22)	
Schulische Funktionalität		
Baseline		
n	59	59
Mean (SD)	75,68 (19,84)	73,73 (17,95)
Median	80,00	75,00
25., 75. Perzentil	60,00; 90,00	60,00; 90,00
Min; Max	20,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 26		
n	59	54
Mean (SD)	76,19 (19,66)	72,87 (17,47)
Median	80,00	75,00
25.; 75. Perzentil	60,00; 90,00	60,00; 85,00
Min; Max	20,0; 100,0	40,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	0,35 (13,72)	-1,67 (20,81)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-10,00; 10,00	-10,00; 10,00
Min; Max	-35,0; 30,0	-55,0; 45,0
Woche 52		
n	59	56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	74,26 (19,50)	71,88 (17,20)
Median	75,00	70,00
25., 75. Perzentil	60,00; 90,00	60,00; 82,50
Min; Max	15,0; 100,0	30,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	57	56
Mean (SD)	-1,91 (17,14)	-2,50 (19,26)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-10,00; 10,00	-15,00; 10,00
Min; Max	-45,0; 35,0	-55,0; 40,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	-0,59 (-7,39; 6,20)	
P-Wert ^b	0,8632	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,03 (-0,40; 0,34)	
FAS, vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; PedsQL™, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; SMD, Standardisierte Mittlere Differenz [Standardized Mean Difference]; SD, Standardabweichung [standard deviation].		
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider.		
^b Zweiseitiger p-Wert		
^c Eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.		
Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen).		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.7.1.1, Tabelle 14.2.7.1.2, Tabelle 14.2.7.1.3, Tabelle 14.2.7.1.4, Tabelle 14.2.7.1.5, Tabelle 14.2.7.1.6, BMN 111-301_Zusätzliche Analysen_PedsQL vom 20. April 2023		

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand PedsQL™ (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

Selbstberichteter PedsQL™	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Gesamtscore		
Baseline		
n	35	28
Mean (SD)	75,32 (14,98)	74,07 (11,87)
Median	73,91	74,46
25., 75. Perzentil	66,30; 89,77	65,76; 84,24
Min; Max	42,4; 96,7	50,0; 93,5
Woche 26		
n	39	30
Mean (SD)	74,72 (14,93)	73,60 (10,75)
Median	78,26	72,83
25.; 75. Perzentil	65,22; 84,78	64,13; 82,61
Min; Max	43,5; 97,8	53,3; 92,4
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	32	26
Mean (SD)	-0,13 (10,00)	0,15 (9,60)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-5,37; 7,61	-6,52; 3,26
Min; Max	-26,1; 15,2	-14,1; 30,4
Woche 52		
n	43	34

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	71,33 (13,15)	75,94 (12,26)
Median	70,65	78,81
25., 75. Perzentil	65,22; 80,43	67,39; 84,78
Min; Max	47,8; 96,7	45,7; 97,8
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	33	25
Mean (SD)	-2,62 (15,06)	0,85 (13,80)
Median	0,00	1,09
25., 75. Perzentil	-10,87; 6,52	-6,68; 8,70
Min; Max	-39,8; 22,8	-32,6; 34,8
Differenz der Veränderung (95% KI)	3,46 (-4,26; 11,19)	
P-Wert ^b	0,3726	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,24 (-0,29; 0,76)	
Summenscore körperliche Gesundheit		
Baseline		
n	35	28
Mean (SD)	77,03 (17,72)	77,37 (14,11)
Median	78,13	81,25
25., 75. Perzentil	62,50; 93,75	63,40; 90,63
Min; Max	31,3; 100,0	50,0; 96,9
Woche 26		
n	39	30
Mean (SD)	73,77 (19,39)	76,36 (13,15)
Median	78,13	78,13
25.; 75. Perzentil	64,29; 90,63	65,63; 87,50
Min; Max	31,3; 100,0	43,8; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	32	26
Mean (SD)	-1,21 (12,01)	-0,99 (12,23)
Median	0,00	1,56
25.; 75. Perzentil	-6,25; 7,81	-6,25; 6,25
Min; Max	-21,9; 18,8	-25,0; 25,0
Woche 52		
n	43	34
Mean (SD)	71,90 (16,64)	77,51 (14,72)
Median	71,88	81,25
25., 75. Perzentil	56,25; 87,50	68,75; 87,50
Min; Max	37,5; 100,0	46,4; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	33	25
Mean (SD)	-2,02 (16,27)	-0,24 (14,04)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-12,50; 9,37	-9,38; 6,25
Min; Max	-36,6; 31,3	-37,5; 31,3
Differenz der Veränderung (95% KI)	1,78 (-6,38; 9,93)	
P-Wert ^b	0,6642	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,11 (-0,41; 0,63)	
Summenscore psychosoziale Gesundheit		
Baseline		
n	35	28
Mean (SD)	74,45 (15,25)	72,32 (13,78)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	75,00	73,33
25., 75. Perzentil	61,67; 88,33	65,84; 80,84
Min; Max	45,0; 98,2	26,7; 93,3
Woche 26		
n	39	30
Mean (SD)	75,23 (13,90)	72,14 (13,59)
Median	75,00	68,33
25.; 75. Perzentil	63,33; 85,00	65,00; 83,33
Min; Max	43,3; 98,3	30,0; 91,7
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	32	26
Mean (SD)	0,42 (10,88)	0,74 (11,41)
Median	1,67	-1,67
25.; 75. Perzentil	-5,00; 8,33	-6,67; 3,33
Min; Max	-28,3; 20,0	-21,8; 33,3
Woche 52		
n	43	34
Mean (SD)	71,02 (13,42)	75,06 (13,47)
Median	73,33	76,67
25., 75. Perzentil	60,00; 81,67	68,33; 85,00
Min; Max	46,7; 100,0	43,3; 96,7
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	33	25
Mean (SD)	-2,98 (16,62)	1,35 (16,15)
Median	-2,14	0,00
25., 75. Perzentil	-5,00; 4,76	-6,66; 6,66
Min; Max	-44,9; 25,0	-30,0; 36,7
Differenz der Veränderung (95% KI)	4,33 (-4,40; 13,05)	
P-Wert ^b	0,3248	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,26 (-0,26; 0,78)	
Emotionale Funktionalität		
Baseline		
n	35	28
Mean (SD)	76,29 (18,36)	75,18 (16,47)
Median	80,00	75,00
25., 75. Perzentil	60,00; 95,00	67,50; 87,50
Min; Max	40,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 26		
n	39	30
Mean (SD)	77,05 (20,12)	73,75 (18,27)
Median	85,00	75,00
25.; 75. Perzentil	55,00; 95,00	65,00; 90,00
Min; Max	35,0; 100,0	25,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	32	26
Mean (SD)	1,25 (14,08)	1,44 (17,72)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-10,00; 10,00	-12,50; 15,00
Min; Max	-25,0; 30,0	-30,0; 40,0
Woche 52		
n	43	33

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	74,51 (17,49)	77,83 (18,30)
Median	75,00	80,00
25., 75. Perzentil	65,00; 85,00	65,00; 95,00
Min; Max	35,0; 100,0	35,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	33	24
Mean (SD)	0,11 (19,50)	1,88 (17,68)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-10,00; 15,00	-7,50; 15,00
Min; Max	-50,0; 43,8	-35,0; 30,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	1,76 (-8,32; 11,85)	
P-Wert ^b	0,7277	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,09 (-0,43; 0,62)	
Soziale Funktionalität		
Baseline		
n	35	28
Mean (SD)	71,14 (19,52)	73,39 (19,72)
Median	75,00	80,00
25., 75. Perzentil	55,00; 90,00	60,00; 85,00
Min; Max	35,0; 100,0	15,0; 100,0
Woche 26		
n	39	30
Mean (SD)	72,95 (18,70)	72,17 (15,52)
Median	75,00	75,00
25.; 75. Perzentil	55,00; 90,00	60,00; 85,00
Min; Max	40,0; 100,0	30,0; 95,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	32	26
Mean (SD)	0,16 (14,67)	-1,15 (17,22)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-2,50; 10,00	-10,00; 10,00
Min; Max	-40,0; 20,0	-30,0; 55,0
Woche 52		
n	43	34
Mean (SD)	66,16 (18,92)	72,79 (18,63)
Median	65,00	80,00
25., 75. Perzentil	50,00; 80,00	60,00; 85,00
Min; Max	15,0; 100,0	25,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	33	25
Mean (SD)	-5,61 (23,48)	-0,20 (25,68)
Median	-5,00	0,00
25., 75. Perzentil	-15,00; 5,00	-10,00; 10,00
Min; Max	-65,0; 40,0	-70,0; 70,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	5,41 (-7,58; 18,39)	
P-Wert ^b	0,4078	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,22 (-0,30; 0,74)	
Schulische Funktionalität		
Baseline		
n	35	28
Mean (SD)	75,93 (16,93)	68,39 (18,56)

Median	80,00	70,00
25., 75. Perzentil	60,00; 90,00	65,00; 80,00
Min; Max	40,0; 100,0	15,0; 95,0
Woche 26		
n	39	30
Mean (SD)	75,64 (17,89)	70,63 (18,92)
Median	80,00	70,00
25.; 75. Perzentil	65,00; 90,00	60,00; 85,00
Min; Max	40,0; 100,0	5,0; 95,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	32	26
Mean (SD)	-0,23 (15,66)	2,07 (15,10)
Median	-3,13	0,00
25.; 75. Perzentil	-10,00; 9,38	-10,00; 10,00
Min; Max	-30,0; 35,0	-25,0; 43,8
Woche 52		
n	43	34
Mean (SD)	72,44 (14,73)	74,45 (15,52)
Median	70,00	75,00
25., 75. Perzentil	65,00; 80,00	60,00; 85,00
Min; Max	25,0; 100,0	50,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	33	25
Mean (SD)	-3,41 (18,97)	2,40 (17,80)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-10,00; 10,00	-10,00; 10,00
Min; Max	-65,0; 40,0	-35,0; 40,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	5,81 (-4,01; 15,63)	
P-Wert ^b	0,2408	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,31 (-0,21; 0,83)	
FAS, vollständiger Analysesatz [Full Analysis Set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; PedsQL™, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; SMD, Standardisierte Mittlere Differenz [Standardized Mean Difference]; SD, Standardabweichung [standard deviation].		
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider.		
^b Zweiseitiger p-Wert		
^c Eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.		
Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen).		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.7.2.1, Tabelle 14.2.7.2.2, Tabelle 14.2.7.2.3, Tabelle 14.2.7.2.4, Tabelle 14.2.7.2.5, Tabelle 14.2.7.2.6, BMN 111-301 Zusätzliche Analysen PedsQL vom 20. April 2023		

Zu Baseline waren die PedsQL™-Scores der Eltern oder Betreuungspersonen und der Selbsteinschätzung in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Nach 52 Wochen Behandlung wurde kein deutlicher Unterschied in der Veränderung der Lebensqualität (PedsQL™-zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe im Vergleich zu Baseline festgestellt.

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand PedsQL™ – RCT

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
BMN 111-206	Nicht zutreffend

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY – RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	<p>Der Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) Fragebogen ist ein Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern mit Kleinwuchs aus der Perspektive des Kindes und der Eltern.</p> <p>Die Selbstberichts-Version wurde von Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren ausgefüllt und umfasst Fragebögen für die Altersgruppen 8-12 Jahre und 13-18 Jahre. Die Elternversion ist für Eltern von betroffenen Kindern der Altersgruppe 4-18 Jahren und umfasst Fragebögen für die Altersgruppen 4-7 Jahre, 8-12 Jahre sowie 13-18 Jahre.</p> <p>Das Instrument erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Kernomänen körperlich (6 Items), sozial (8 Items), emotional (8 Items), die im Gesamtscore summiert werden. Zusätzlich gibt es die Domänen Bewältigung (10 Items), Überzeugungen (4 Items) Behandlung (14 Items, in dieser Studie aufgrund der nicht anwendbaren Fragestellung für die Vosoritidbehandlung nicht eingesetzt) in Kinder- und Elternversion. Die Elternversion enthält zwei zusätzliche Domänen, die sich auf die Sorgen der Eltern über die Zukunft ihres Kindes (Zukunft, 5 Items) und auf die Auswirkungen der Erkrankung des Kindes auf das Wohlbefinden der Eltern (Auswirkungen auf die Eltern, 10 Items, ein Item wurde nicht eingesetzt aufgrund der nicht anwendbaren Fragestellung für die Vosoritidbehandlung) beziehen.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils während des Screenings und in Woche 26 und 52 ausgefüllt. Die Antworten werden auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht/nie) bis 5 (extrem/immer) bei positiven Fragen und von 5 (überhaupt nicht/nie) bis 1 (extrem/immer) bei negativen Fragen erfasst. Der Bezugszeitraum umfasst die vergangenen 7 Tage.</p>

<p>Für jede QoLISSY®-Domäne wurden die einzelnen Rohwerte summiert, um den rohen Domänen-Gesamtwert zu ermitteln [101]. Um einen Domänen-Score zu berechnen, mussten 80 % der Items ausgefüllt worden sein [102]. Die rohen Domänen-Gesamtscores wurden dann in Standard-Scores auf einer Skala von 0-100 transformiert (0 = schlechteste, 100 =beste Lebensqualität). Aus den 3 Hauptdomänen wird ein Gesamtwert berechnet</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet. Statistische Analysen der Mittelwertdifferenzen (und Hedges'g) waren nicht geplant, wurden jedoch für dieses Dossier nachträglich durchgeführt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>
<p>BMN 111-206 Nicht zutreffend</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde mit „niedrig“ beurteilt (4.3.1.2.2). BMN 111-301 ist eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „QoLISSY®“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-71: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (Eltern-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

Eltern-berichteter QoLISSY®	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Gesamtscore		
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	55,23 (21,56)	57,00 (17,39)
Median	58,33	56,25
25., 75. Perzentil	39,59; 70,54	47,25; 68,40
Min; Max	13,5; 92,4	14,6; 97,2
Woche 26		
n	59	55
Mean (SD)	56,99 (19,10)	59,03 (17,98)
Median	61,11	59,03
25.; 75. Perzentil	39,93; 70,49	49,31; 69,79
Min; Max	8,7; 92,7	7,6; 94,8
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	59	55
Mean (SD)	1,38 (15,17)	2,14 (14,93)
Median	0,00	2,43
25.; 75. Perzentil	-5,56; 9,37	-4,52; 12,15
Min; Max	-42,3; 57,3	-55,6; 41,3
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	58,34 (20,32)	57,07 (17,30)
Median	61,81	59,38
25., 75. Perzentil	42,54; 75,35	48,96; 69,10
Min; Max	10,1; 89,2	1,2; 90,6
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	60	57
Mean (SD)	2,85 (15,00)	-0,27 (14,84)
Median	1,22	-1,73
25., 75. Perzentil	-3,82; 11,64	-6,94; 7,29
Min; Max	-29,5; 50,7	-62,0; 34,4
Differenz der Veränderung (95% KI)	-3,12 (-8,59; 2,35)	
P-Wert ^b	0,2605	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,21 (-0,57; 0,16)	
Körperlich		
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	47,13 (23,11)	48,25 (19,35)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	50,00	45,83
25., 75. Perzentil	33,33; 62,50	37,50; 60,42
Min; Max	0,0; 95,8	0,0; 91,7
Woche 26		
n	59	55
Mean (SD)	47,12 (21,82)	49,15 (20,52)
Median	50,00	45,83
25.; 75. Perzentil	25,00; 62,50	37,50; 62,50
Min; Max	4,2; 87,5	0,0; 87,5
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	59	55
Mean (SD)	-0,48 (17,91)	1,21 (17,96)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-8,33; 8,33	-8,33; 12,50
Min; Max	-54,2; 50,0	-66,7; 45,8
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	50,81 (21,42)	48,14 (20,34)
Median	54,59	50,00
25., 75. Perzentil	41,67; 66,67	33,33; 62,50
Min; Max	0,0; 87,5	0,0; 87,5
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	60	57
Mean (SD)	3,51 (16,43)	-0,16 (18,05)
Median	4,16	0,00
25., 75. Perzentil	-8,34; 12,50	-12,50; 12,50
Min; Max	-29,2; 45,8	-70,8; 37,5
Differenz der Veränderung (95% KI)	-3,67 (-9,99; 2,64)	
P-Wert ^b	0,2516	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,21 (-0,57; 0,15)	
Sozial		
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	57,38 (21,91)	57,38 (20,49)
Median	59,38	57,82
25., 75. Perzentil	40,63; 75,00	39,07; 71,88
Min; Max	15,6; 93,8	0,0; 100,0
Woche 26		
n	59	55
Mean (SD)	59,01 (19,23)	60,30 (20,90)
Median	62,50	62,50
25.; 75. Perzentil	46,88; 71,88	46,88; 78,13
Min; Max	18,8; 93,8	0,0; 96,9
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	59	55
Mean (SD)	1,22 (16,08)	3,22 (17,57)
Median	0,00	3,13
25.; 75. Perzentil	-9,37; 9,38	-3,12; 12,50
Min; Max	-34,4; 50,0	-53,1; 37,5
Woche 52		
n	60	57

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	61,13 (21,53)	57,74 (19,14)
Median	63,40	62,50
25., 75. Perzentil	46,88; 78,13	46,88; 71,88
Min; Max	12,5; 93,8	0,0; 87,5
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	60	57
Mean (SD)	3,52 (16,57)	-0,09 (18,47)
Median	4,69	0,00
25., 75. Perzentil	-9,38; 14,07	-9,37; 9,37
Min; Max	-28,1; 43,8	-53,1; 53,1
Differenz der Veränderung (95% KI)	-3,61 (-10,03; 2,81)	
P-Wert ^b	0,2683	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,20 (-0,57; 0,16)	
Emotional		
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	61,17 (24,60)	65,37 (18,20)
Median	65,63	67,19
25., 75. Perzentil	46,88; 81,25	53,13; 78,13
Min; Max	3,1; 100,0	12,5; 100,0
Woche 26		
n	59	55
Mean (SD)	64,83 (20,15)	67,62 (19,24)
Median	68,75	71,88
25.; 75. Perzentil	50,00; 81,25	56,25; 81,25
Min; Max	3,1; 100,0	18,8; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	59	55
Mean (SD)	3,39 (17,03)	2,00 (16,28)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-6,25; 12,50	-6,25; 12,50
Min; Max	-43,8; 71,9	-46,9; 50,0
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	63,08 (22,61)	65,33 (17,86)
Median	64,07	65,63
25., 75. Perzentil	50,00; 78,13	56,25; 78,13
Min; Max	9,4; 100,0	3,6; 96,9
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	60	57
Mean (SD)	1,51 (17,89)	-0,57 (14,61)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-6,25; 9,37	-9,37; 6,25
Min; Max	-34,4; 65,6	-62,1; 28,1
Differenz der Veränderung (95% KI)	-2,08 (-8,08; 3,92)	
P-Wert ^b	0,4930	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,13 (-0,49; 0,24)	
Bewältigung		
Baseline		
n	60	57
Mean (SD)	44,74 (21,28)	47,97 (17,70)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	45,00	47,50
25., 75. Perzentil	27,50; 56,25	35,00; 60,00
Min; Max	0,0; 100,0	12,5; 82,5
Woche 26		
n	59	51
Mean (SD)	46,07 (15,53)	49,30 (22,32)
Median	45,00	47,50
25.; 75. Perzentil	37,50; 55,00	35,00; 65,00
Min; Max	5,0; 87,5	5,0; 97,5
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	58	50
Mean (SD)	1,59 (20,58)	1,75 (17,96)
Median	3,06	1,67
25.; 75. Perzentil	-5,00; 10,00	-12,50; 10,00
Min; Max	-62,5; 60,0	-37,5; 60,0
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	44,25 (20,21)	47,23 (19,39)
Median	45,00	47,50
25., 75. Perzentil	33,75; 56,25	37,50; 60,00
Min; Max	0,0; 95,0	0,0; 90,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	59	54
Mean (SD)	0,35 (19,12)	0,47 (16,28)
Median	0,00	-2,50
25., 75. Perzentil	-7,50; 7,50	-7,50; 7,50
Min; Max	-65,0; 65,0	-55,0; 47,5
Differenz der Veränderung (95% KI)	0,12 (-6,53; 6,77)	
P-Wert ^b	0,9712	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,01 (-0,36; 0,38)	
Überzeugungen		
Baseline		
n	60	60
Mean (SD)	58,96 (30,28)	64,90 (26,49)
Median	62,50	68,75
25., 75. Perzentil	37,50; 87,50	50,00; 84,38
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 26		
n	59	53
Mean (SD)	61,97 (29,09)	62,03 (27,51)
Median	68,75	56,25
25.; 75. Perzentil	37,50; 87,50	43,75; 87,50
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	58	53
Mean (SD)	3,02 (24,40)	-2,48 (18,84)
Median	3,13	0,00
25.; 75. Perzentil	-12,50; 12,50	-12,50; 6,25
Min; Max	-81,3; 68,8	-75,0; 50,0
Woche 52		
n	60	56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	59,90 (29,14)	63,06 (27,03)
Median	65,63	68,75
25., 75. Perzentil	46,88; 81,25	43,75; 81,25
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	59	56
Mean (SD)	0,21 (22,89)	-1,56 (20,41)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-12,50; 6,25	-6,25; 9,38
Min; Max	-62,5; 62,5	-75,0; 37,5
Differenz der Veränderung (95% KI)	-1,77 (-9,80; 6,25)	
P-Wert ^b	0,6623	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,08 (-0,45; 0,28)	
Zukunft		
Baseline		
n	60	58
Mean (SD)	68,17 (30,68)	69,35 (24,22)
Median	77,50	75,00
25., 75. Perzentil	52,50; 95,00	55,00; 90,00
Min; Max	0,0; 100,0	10,0; 100,0
Woche 26		
n	59	54
Mean (SD)	69,03 (29,42)	73,98 (20,66)
Median	80,00	75,00
25.; 75. Perzentil	50,00; 90,00	60,00; 95,00
Min; Max	0,0; 100,0	15,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	58	53
Mean (SD)	1,59 (19,64)	5,05 (21,40)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-5,00; 10,00	-5,00; 15,00
Min; Max	-95,0; 40,0	-42,5; 60,0
Woche 52		
n	59	57
Mean (SD)	68,39 (29,06)	74,04 (20,54)
Median	75,00	75,00
25., 75. Perzentil	50,00; 95,00	65,00; 90,00
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	58	55
Mean (SD)	-0,60 (19,47)	3,32 (20,22)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-10,00; 5,00	-5,00; 10,00
Min; Max	-70,0; 75,0	-62,5; 50,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	3,92 (-3,48; 11,32)	
P-Wert ^b	0,2958	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,20 (-0,17; 0,57)	
Auswirkungen		
Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	58,11 (24,79)	58,94 (20,81)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	62,50	60,00
25., 75. Perzentil	40,00; 77,50	46,25; 72,50
Min; Max	0,0; 100,0	10,0; 100,0
Woche 26		
n	59	55
Mean (SD)	62,88 (23,23)	61,88 (20,71)
Median	67,50	65,00
25.; 75. Perzentil	47,50; 82,50	52,50; 77,50
Min; Max	0,0; 95,0	0,0; 95,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	59	55
Mean (SD)	5,17 (17,89)	2,81 (15,61)
Median	5,00	2,50
25.; 75. Perzentil	-5,00; 17,50	-5,00; 10,00
Min; Max	-60,0; 65,0	-57,5; 40,0
Woche 52		
n	59	57
Mean (SD)	62,87 (22,41)	58,43 (22,34)
Median	67,50	57,50
25., 75. Perzentil	47,50; 82,50	42,50; 77,50
Min; Max	0,0; 97,5	0,0; 97,5
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	59	57
Mean (SD)	4,23 (18,76)	-1,16 (18,44)
Median	0,00	-2,50
25., 75. Perzentil	-7,50; 15,00	-10,00; 10,00
Min; Max	-30,0; 72,5	-60,0; 55,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	-5,39 (-12,23; 1,46)	
P-Wert ^b	0,1217	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,29 (-0,65; 0,08)	
FAS, vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Self-Reported Quality of Life in Short Statured Youth]; SD, Standardabweichung [standard deviation]		
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider.		
^b Zweiseitiger p-Wert		
^c Eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung		
Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen).		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.8.1.1, Tabelle 14.2.8.1.2, Tabelle 14.2.8.1.3, Tabelle 14.2.8.1.4, Tabelle 14.2.8.1.5, Tabelle 14.2.8.1.6, Tabelle 14.2.8.1.7, Tabelle 14.2.8.1.8, BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_QoLISSY vom 20. April 2023		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-301 anhand QoLISSY® (selbst-berichtet), Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

Selbstberichteter QoLISSY®	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Gesamtscore		
Baseline		
n	36	30
Mean (SD)	66,40 (16,05)	64,59 (17,57)

Median	66,50	66,84
25., 75. Perzentil	57,12; 77,51	52,08; 77,09
Min; Max	21,2; 90,6	20,5; 92,0
Woche 26		
n	39	32
Mean (SD)	66,91 (16,09)	67,57 (15,90)
Median	70,84	70,32
25.; 75. Perzentil	55,56; 78,13	61,12; 77,44
Min; Max	24,0; 93,1	33,3; 95,1
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	33	26
Mean (SD)	0,61 (16,73)	4,57 (15,17)
Median	1,74	3,05
25.; 75. Perzentil	-5,21; 9,02	-6,25; 15,28
Min; Max	-66,3; 29,9	-32,3; 29,0
Woche 52		
n	44	36
Mean (SD)	64,68 (19,14)	67,39 (16,41)
Median	67,71	69,62
25., 75. Perzentil	52,26; 80,56	52,19; 81,43
Min; Max	9,0; 91,3	26,0; 91,3
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	35	26
Mean (SD)	-0,88 (19,02)	4,34 (14,42)
Median	1,39	0,69
25., 75. Perzentil	-7,64; 9,38	-4,17; 8,34
Min; Max	-63,9; 39,2	-15,8; 41,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	5,22 (-3,70; 14,15)	
P-Wert ^b	0,2461	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,30 (-0,21; 0,81)	
Körperlich		
Baseline		
n	37	30
Mean (SD)	60,95 (17,51)	56,36 (20,27)
Median	62,50	54,17
25., 75. Perzentil	50,00; 75,00	45,00; 75,00
Min; Max	29,2; 95,8	16,7; 91,7
Woche 26		
n	40	33
Mean (SD)	58,06 (18,92)	60,83 (20,51)
Median	60,42	62,50
25.; 75. Perzentil	47,92; 72,92	45,83; 75,00
Min; Max	25,0; 91,7	16,7; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	35	27
Mean (SD)	-1,76 (20,20)	6,64 (21,89)
Median	-4,16	4,17
25.; 75. Perzentil	-12,50; 8,34	-8,33; 20,83
Min; Max	-45,8; 41,7	-50,0; 62,5
Woche 52		
n	45	37

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	60,76 (18,96)	61,55 (17,27)
Median	62,50	62,50
25., 75. Perzentil	50,00; 75,00	50,00; 75,00
Min; Max	8,3; 91,7	20,8; 91,7
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	37	27
Mean (SD)	-0,13 (21,10)	6,73 (17,50)
Median	0,00	4,16
25., 75. Perzentil	-8,34; 12,50	-4,17; 20,83
Min; Max	-66,7; 45,8	-19,2; 45,8
Differenz der Veränderung (95% KI)	6,86 (-3,09; 16,81)	
P-Wert ^b	0,1729	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,34 (-0,16; 0,84)	
Sozial		
Baseline		
n	37	30
Mean (SD)	68,02 (20,51)	66,06 (19,92)
Median	68,75	68,75
25., 75. Perzentil	59,38; 84,38	53,13; 78,57
Min; Max	28,1; 100,0	18,8; 96,9
Woche 26		
n	40	32
Mean (SD)	70,91 (19,54)	66,20 (18,74)
Median	75,00	70,09
25.; 75. Perzentil	56,70; 84,38	48,44; 76,57
Min; Max	12,5; 100,0	31,3; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	35	26
Mean (SD)	3,51 (21,00)	1,89 (17,62)
Median	0,00	3,12
25.; 75. Perzentil	-6,25; 18,75	-6,69; 6,25
Min; Max	-84,4; 32,6	-50,0; 34,4
Woche 52		
n	45	36
Mean (SD)	64,38 (23,67)	68,17 (17,44)
Median	68,75	70,32
25., 75. Perzentil	56,25; 84,38	54,69; 81,70
Min; Max	0,0; 100,0	34,4; 96,9
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	37	26
Mean (SD)	-2,14 (24,62)	2,44 (15,68)
Median	-3,13	0,00
25., 75. Perzentil	-12,50; 12,50	-9,37; 9,37
Min; Max	-81,3; 46,9	-28,1; 41,5
Differenz der Veränderung (95% KI)	4,57 (-5,59; 14,74)	
P-Wert ^b	0,3719	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,21 (-0,29; 0,71)	
Emotional		
Baseline		
n	36	30
Mean (SD)	70,23 (18,15)	71,36 (21,59)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	75,00	76,57
25., 75. Perzentil	60,94; 79,69	59,38; 87,50
Min; Max	6,3; 100,0	21,9; 100,0
Woche 26		
n	39	33
Mean (SD)	72,55 (18,04)	74,89 (17,50)
Median	75,00	75,00
25.; 75. Perzentil	65,63; 81,25	65,63; 87,50
Min; Max	9,4; 100,0	34,4; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	33	27
Mean (SD)	1,56 (16,51)	4,15 (17,06)
Median	6,25	0,00
25.; 75. Perzentil	-6,25; 9,38	-6,25; 15,62
Min; Max	-68,8; 25,0	-21,9; 43,8
Woche 52		
n	44	37
Mean (SD)	68,82 (22,64)	72,20 (20,63)
Median	75,00	78,13
25., 75. Perzentil	60,94; 82,82	59,38; 87,50
Min; Max	6,3; 100,0	18,8; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	35	27
Mean (SD)	0,80 (21,31)	2,65 (19,77)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-9,38; 9,38	-12,50; 15,62
Min; Max	-56,3; 59,4	-37,5; 46,9
Differenz der Veränderung (95% KI)	1,84 (-8,74; 12,42)	
P-Wert ^b	0,7290	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,09 (-0,41; 0,59)	
Bewältigung		
Baseline		
n	36	30
Mean (SD)	47,91 (20,49)	50,75 (23,65)
Median	46,25	56,25
25., 75. Perzentil	33,75; 61,81	32,50; 65,00
Min; Max	2,5; 100,0	5,0; 92,5
Woche 26		
n	39	33
Mean (SD)	45,33 (21,13)	50,33 (21,71)
Median	45,00	52,50
25.; 75. Perzentil	30,00; 60,00	30,00; 65,00
Min; Max	0,0; 95,0	15,0; 95,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	33	27
Mean (SD)	-0,73 (25,94)	0,41 (17,37)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	-12,50; 15,00	-10,00; 10,00
Min; Max	-65,0; 40,0	-35,0; 32,5
Woche 52		
n	45	37

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	48,30 (21,54)	49,20 (23,21)
Median	47,50	47,50
25., 75. Perzentil	35,00; 60,00	30,00; 62,50
Min; Max	10,0; 100,0	7,5; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	36	27
Mean (SD)	-2,26 (23,54)	-1,92 (21,54)
Median	-1,25	-2,50
25., 75. Perzentil	-13,75; 11,25	-17,50; 17,50
Min; Max	-50,0; 60,0	-42,5; 42,5
Differenz der Veränderung (95% KI)	0,34 (-11,23; 11,90)	
P-Wert ^b	0,9537	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,01 (-0,48; 0,51)	
Überzeugungen		
Baseline		
n	33	30
Mean (SD)	62,31 (26,81)	58,33 (28,06)
Median	62,50	53,13
25., 75. Perzentil	43,75; 81,25	37,50; 75,00
Min; Max	12,5; 100,0	0,0; 100,0
Woche 26		
n	38	32
Mean (SD)	65,46 (29,52)	68,36 (25,50)
Median	68,75	71,88
25.; 75. Perzentil	43,75; 93,75	56,25; 84,38
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	29	26
Mean (SD)	3,23 (31,05)	5,53 (22,17)
Median	6,25	9,38
25.; 75. Perzentil	0,00; 12,50	-18,75; 18,75
Min; Max	-100,0; 56,3	-37,5; 50,0
Woche 52		
n	45	37
Mean (SD)	59,44 (27,65)	61,66 (31,39)
Median	62,50	68,75
25., 75. Perzentil	43,75; 81,25	43,75; 87,50
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	33	27
Mean (SD)	-2,65 (25,63)	5,79 (26,74)
Median	0,00	6,25
25., 75. Perzentil	-12,50; 12,50	-6,25; 25,00
Min; Max	-93,8; 37,5	-43,8; 43,8
Differenz der Veränderung (95% KI)	8,44 (-5,14; 22,01)	
P-Wert ^b	0,2184	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,32 (-0,19; 0,83)	
FAS, vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Self-Reported Quality of Life in Short Statured Youth]; SMD, Standardisierte Mittlere Differenz [Standardized Mean Difference]; SD, Standardabweichung [standard deviation]		
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider.		

^b Zweiseitiger p-Wert

^c Eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung

Der Gesamtwert ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen).

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.8.2.1, Tabelle 14.2.8.2.2, Tabelle 14.2.8.2.3, Tabelle 14.2.8.2.4, Tabelle 14.2.8.2.5, Tabelle 14.2.8.2.6, BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_QoLISSY vom 20. April 2023

Bei Studienbeginn waren die QoLISSY[®]-Scores der Betreuer in beiden Behandlungsgruppen im Allgemeinen ähnlich. Bei den selbstberichteten QoLISSY[®]-Werten zu Studienbeginn wurden einige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Bereichen Körperlichkeit, Bewältigung und Überzeugungen festgestellt; die Werte für Körperlichkeit und Überzeugungen waren in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo numerisch niedriger, während der Bewältigungswert in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo numerisch höher war. Die von den Betreuern berichteten QoLISSY[®]-Werte waren tendenziell niedriger als die selbst berichteten Werte; dieser Trend wurde in den meisten Bereichen festgestellt.

In Woche 52 wurde kein Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe in einer der von den Betreuern berichteten QoLISSY[®]-Domänen beobachtet. Bei den selbstberichteten QoLISSY[®]-Scores wurde kein deutlicher Unterschied zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet; bei der Bewertung des Glaubens an einen Behandlungserfolg wurde jedoch eine kleine numerische Verbesserung in der Vosoritidgruppe im Vergleich zu Placebo beobachtet. Bemerkenswert ist, dass sich die Werte in diesem Bereich bei Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschieden.

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand QoLISSY[®] – RCT

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
BMN 111-206	Nicht zutreffend

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	Nicht zutreffend
BMN 111-206	<p>Der Infant Toddler Quality of Life Questionnaire™ (ITQOL) ist ein elternberichteter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus der Kinder. Dabei wird der Gesundheitsstatus entsprechend der WHO definiert als vollständiges körperliches, geistiges und soziales Wohlbefinden und nicht als Abwesenheit von Krankheit. Zusätzlich werden auch Aspekte des Wohlbefindens der Eltern bewertet.</p> <p>ITQOL wurde für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren entwickelt. Zur Entwicklung des Fragebogens wurde Fachliteratur zur Gesundheit von Säuglingen sowie von Kinderärzten verwendete Leitlinien zur Entwicklung herangezogen[26].</p> <p>Es gibt zwei Versionen des ITQOL – die Kurzform mit 47 Items (ITQOL-SF47) und die Vollversion mit 97 Items (ITQOL), die in dieser Studie eingesetzt wurde. Sie messen dieselben Konzepte – nur mit weniger Items in der Kurzform. Für jedes Konzept werden die Antworten der Items bewertet, summiert und in eine Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) transformiert.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten für beide Längen der ITQOL-Skalen sind fünfstufig, mit Ausnahme der Frage zu den „zeitlichen Einschränkungen der Eltern“, die vierstufig ist.</p> <p>Beim ITQOL gibt es einige Auslassungsmuster mit Auswirkung auf das Ausfüllen der Antworten, da z. B. die Items in den Bereichen "Verhalten" und "Veränderung des Gesundheitszustands" nicht für Säuglinge unter 12 Monate alt geeignet sind. Domänen-Scores werden im Allgemeinen erstellt, wenn mindestens die Hälfte der Antworten in diesem Abschnitt ausgefüllt wurde [26].</p> <p>Säugling/Kleinkind-bezogene Konzepte:</p> <p>Allgemeine Gesundheit (1 Item)</p> <p>Körperliche Fähigkeiten (10 Items)</p> <p style="padding-left: 20px;">Ausmaß der Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten wie Essen, Schlafen, Greifen und Spielen aufgrund von Gesundheits- oder Lernproblemen</p> <p>Wachstum und Entwicklung (10 Items)</p> <p style="padding-left: 20px;">Zufriedenheit mit der Entwicklung (körperliches Wachstum, Motorik, Sprache, Kognition), den Gewohnheiten (Essen, Füttern, Schlafen) und dem allgemeinen Temperament</p> <p>Schmerzen (3 Items)</p> <p style="padding-left: 20px;">Ausmaß und Häufigkeit von körperlichen Schmerzen/Beschwerden und das Ausmaß, in dem Schmerzen/Beschwerden die normalen Aktivitäten beeinträchtigen</p> <p>Temperament und Stimmung (18 Items)</p> <p style="padding-left: 20px;">Häufigkeit bestimmter Stimmungen und Temperamente, wie z. B. Schlaf-/Essstörungen, Launenhaftigkeit, Aufgeregtheit, Unempfindlichkeit, Verspieltheit und Wachsamkeit</p> <p>Verhalten (1 Item)</p> <p style="padding-left: 20px;">Wahrnehmungen des aktuellen, vergangenen und zukünftigen Verhaltens (12 Items)</p> <p>Gesamtverhalten (1 Item)</p>

Mit anderen zurechtkommen (15 Items)

Häufigkeit von Verhaltensproblemen, z. B. Befolgen von Anweisungen, Schlagen, Beißen, Wutausbrüche und leichte Ablenkbarkeit. Häufigkeit positiver Verhaltensweisen, wie z. B. die Fähigkeit zu kooperieren, sich zu entschuldigen und sich an neue Situationen anzupassen an neue Situationen

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (11 Items)

Wahrnehmung der aktuellen, vergangenen und zukünftigen Gesundheit

Veränderung der Gesundheit (1 Item)

Wahrnehmung von Veränderungen des Gesundheitszustands im letzten Jahr (1 Item)

Eltern-bezogene Konzepte:

Elterliche Auswirkung - Besorgnis (7 Items)

Ausmaß der Besorgnis der Eltern über die Ess-/Schlafgewohnheiten, das körperliche und emotionale Wohlbefinden, die Lernfähigkeit, Temperament, Verhalten und Fähigkeit, mit anderen in einer altersgemäßen Weise zu interagieren

Elterliche Auswirkung - Zeit (7 Items)

Umfang der von den Eltern erlebten zeitlichen Einschränkungen (Zeit für eigene Bedürfnisse) aufgrund der Ess-/Schlafgewohnheiten des Kindes, des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens, der Lernfähigkeit, des Temperaments, des Verhaltens und der Fähigkeit, mit anderen in einer altersgemäßen Weise zu interagieren

Familienzusammenhalt (1 Item)

Bewertung der Fähigkeit der Familie, miteinander auszukommen

Der Bezugszeitraum variiert. Manche Skalen fragen nach den letzten 4 Wochen, allgemeine Gesundheit wird "im Allgemeinen" und Veränderung des Gesundheitszustands wird im Vergleich zum letzten Jahr abgefragt. Erhebungszeitpunkte in der Studie waren Baseline, Woche 26, 52 und bei Studienabbruch.

ITQOL wurde vor allen anderen Untersuchungen während der Studienvisite durchgeführt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet. Statistische Analysen der Mittelwertdifferenzen (und Hedges'g) waren nicht geplant, wurden jedoch für dieses Dossier nachträglich durchgeführt.

Die Analyse basierte auf der FAS Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Nicht zutreffend					
BMN 111-206	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie BMN 111-206 wurde mit „niedrig“ eingestuft (4.3.1.2.2). Bei der Studie BMN 111-206 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf der FAS-Population (randomisiert) mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „ITQOL“ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität anhand ITQOL – RCT

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
BMN 111-301	Nicht zutreffend

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-77: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie BMN 111-206 anhand ITQoL, Veränderung Woche 52 zu Baseline (Gesamtpopulation, Kohorte 1, 2, und 3), (FAS) – RCT

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
N	32	32	16	15	8	8	8	9
Allgemeine Gesundheit								
Baseline								
n	27	32	14	15	7	8	6	9
Mittelwert (SD)	87,96 (13,82)	84,38 (15,75)	82,14 (15,90)	82,67 (17,71)	93,57 (8,02)	87,50 (13,36)	95,00 (7,75)	84,44 (15,50)
Median	85,00	85,00	85,00	85,00	100,00	85,00	100,00	85,00
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	72,50; 100,00	60,00; 100,00	60,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00
Min; Max	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	85,0; 100,0	60,0; 100,0	85,0; 100,0	60,0; 100,0
Woche 26								
n	28	29	14	14	6	8	8	7
Mittelwert (SD)	89,29 (12,60)	85,52 (20,63)	87,86 (13,83)	82,86 (20,26)	88,33 (15,71)	84,38 (26,11)	92,50 (8,02)	92,14 (15,24)
Median	85,00	100,00	85,00	85,00	92,50	100,00	92,50	100,00
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	72,50; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00
Min; Max	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0	85,0; 100,0	60,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	23	29	12	14	5	8	6	7
Mittelwert (SD)	0,43 (17,38)	1,72 (16,92)	4,17 (21,62)	1,43 (17,15)	-5,00 (15,41)	-3,13 (16,46)	-2,50 (6,12)	7,86 (17,53)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	-15,00; 15,00	0,00; 15,00	-7,50; 20,00	0,00; 15,00	-15,00; 0,00	-12,50; 7,50	0,00; 0,00	0,00; 15,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Min; Max	-40,0; 40,0	-30,0; 40,0	-40,0; 40,0	-30,0; 25,0	-25,0; 15,0	-30,0; 15,0	-15,0; 0,0	-15,0; 40,0
Woche 52								
n	28	27	14	12	6	7	8	8
Mittelwert (SD)	87,68 (12,06)	88,15 (15,20)	87,50 (10,52)	88,33 (14,97)	90,83 (16,25)	87,86 (14,39)	85,63 (12,37)	88,13 (18,11)
Median	85,00	100,00	85,00	92,50	100,00	85,00	85,00	100,00
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 92,50	72,50; 100,00
Min; Max	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	23	27	12	12	5	7	6	8
Mittelwert (SD)	-0,43 (15,22)	1,67 (15,19)	3,75 (17,60)	5,42 (16,85)	-5,00 (15,41)	-3,57 (12,82)	-5,00 (7,75)	0,63 (14,74)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	-15,00; 0,00	0,00; 15,00	-7,50; 25,00	0,00; 12,50	-15,00; 0,00	-15,00; 0,00	-15,00; 0,00	-7,50; 15,00
Min; Max	-25,0; 25,0	-25,0; 40,0	-25,0; 25,0	-25,0; 40,0	-25,0; 15,0	-25,0; 15,0	-15,0; 0,0	-25,0; 15,0
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	2,10 (-6,57; 10,78)		1,67 (-12,92; 16,25)		1,43 (-16,72; 19,58)		5,63 (-8,87; 20,12)	
P-Wert ^b	0,6284		0,8149		0,8643		0,4145	
Hedges'g (95% KI) ^c	0,14 (-0,42; 0,69)		0,09 (-0,71; 0,89)		0,09 (-1,06; 1,24)		0,43 (-0,65; 1,49)	
Körperliche Fähigkeiten								
Baseline								
n	30	29	15	15	8	8	7	6
Mittelwert (SD)	76,51 (21,56)	74,32 (25,28)	77,90 (21,07)	68,44 (31,25)	72,80 (26,89)	75,16 (16,95)	77,76 (18,51)	87,88 (10,79)
Median	82,41	76,67	85,19	76,67	79,08	72,69	80,00	91,67

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
25. und 75. Perzentil	66,67; 90,00	63,33; 93,33	73,33; 90,00	44,44; 93,33	69,17, 90,74	63,34, 89,63	66,67; 94,44	76,19; 94,44
Min; Max	11,1; 100,0	0,0; 100,0	26,7; 96,7	0,0; 100,0	11,1, 93,3	50,0, 100,0	47,6; 100,0	73,3; 100,0
Woche 26								
n	28	31	14	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	77,26 (21,78)	80,70 (17,23)	77,72 (21,91)	84,22 (11,16)	79,89 (15,92)	67,86 (22,41)	74,46 (27,24)	86,92 (16,19)
Median	83,33	85,19	82,41	86,67	87,09	68,52	84,26	90,28
25. und 75. Perzentil	65,00; 90,24	70,37; 93,33	60,00; 100,00	76,67; 93,33	63,33, 88,89	46,67, 86,25	68,34; 88,99	84,26; 98,15
Min; Max	12,5; 100,0	40,0; 100,0	33,3; 100,0	60,0; 100,0	56,7, 96,3	40,0, 100,0	12,5; 100,0	50,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	26	28	13	15	6	8	7	5
Mittelwert (SD)	0,00 (15,66)	4,81 (28,29)	-3,11 (12,61)	15,78 (33,15)	0,23 (10,47)	-7,30 (16,44)	5,55 (23,58)	-8,74 (10,41)
Median	1,67	0,00	-3,34	0,00	2,60	0,00	3,33	-9,25
25. und 75. Perzentil	-6,67; 7,41	-10,00; 6,67	-6,67; 6,66	-10,00; 45,56	-3,70, 7,41	-13,34, 2,46	-18,89; 23,81	-11,11; -5,56
Min; Max	-30,0; 37,6	-43,3; 80,0	-30,0; 13,3	-20,0; 80,0	-18,3, 10,8	-43,3, 6,7	-27,8; 37,6	-23,3; 5,6
Woche 52								
n	30	30	15	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	79,10 (19,26)	78,57 (16,84)	74,74 (23,35)	79,29 (16,70)	84,97 (8,46)	78,98 (16,70)	82,13 (17,29)	76,90 (19,33)
Median	82,41	82,60	86,67	83,34	81,48	78,34	85,19	85,93
25. und 75. Perzentil	73,33; 93,33	70,00; 90,00	56,67; 90,00	73,33; 90,00	80,00, 93,33	70,00, 92,60	72,04; 96,30	63,34; 91,30
Min; Max	20,0; 100,0	40,7; 100,0	20,0; 100,0	43,3; 100,0	76,7, 100,0	50,0, 100,0	50,0; 100,0	40,7; 93,3
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	28	27	14	14	7	8	7	5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Mittelwert (SD)	-1,58 (16,56)	2,25 (23,27)	-6,01 (9,83)	7,38 (23,94)	3,36 (8,62)	3,82 (18,05)	2,35 (29,29)	-14,64 (25,19)
Median	-0,74	3,33	-5,01	1,67	3,33	7,04	0,00	-13,33
25. und 75. Perzentil	-10,00; 4,07	-10,00; 9,63	-10,00; 0,00	-6,66; 6,67	-1,48; 11,11	3,33; 9,91	-11,11; 25,92	-18,89; -1,11
Min; Max	-44,4; 48,7	-53,7; 73,3	-26,7; 10,0	-20,0; 73,3	-11,9; 13,3	-36,7; 26,7	-44,4; 48,7	-53,7; 13,8
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	3,82 (-7,07; 14,72)		13,39 (-1,19; 27,96)		0,46 (-15,73; 16,65)		-16,99 (-53,16; 19,17)	
P-Wert ^b	0,4845		0,0695		0,9520		0,3198	
Hedges'g (95% CI) ^c	0,19 (-0,34; 0,72)		0,71 (-0,06; 0,147)		0,03 (-0,99; 1,04)		-0,57 (-1,73; 0,62)	
Wachstum und Entwicklung								
Baseline								
n	31	32	15	15	8	8	8	9
Mittelwert (SD)	80,21 (12,82)	77,50 (19,43)	76,17 (13,95)	77,00 (17,22)	82,50 (12,46)	71,56 (29,82)	85,49 (9,33)	83,61 (9,36)
Median	85,00	82,50	77,50	82,50	82,50	81,25	86,25	82,50
25. und 75. Perzentil	70,00; 87,50	65,00; 92,50	67,50; 85,00	60,00; 92,50	72,50; 92,50	47,50; 97,50	78,75; 91,97	77,50; 92,50
Min; Max	50,0; 100,0	20,0; 100,0	50,0; 100,0	42,5; 100,0	65,0; 100,0	20,0; 100,0	72,5; 97,5	67,5; 97,5
Woche 26								
n	28	31	14	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	84,02 (12,93)	79,60 (17,08)	80,00 (16,67)	79,83 (13,31)	89,58 (7,49)	74,38 (23,29)	86,88 (4,58)	84,38 (17,20)
Median	87,50	85,00	81,25	77,50	88,75	82,50	87,50	87,50
25. und 75. Perzentil	80,00; 90,00	70,00; 95,00	77,50; 90,00	70,00; 90,00	87,50; 97,50	53,75; 92,50	83,75; 88,75	78,75; 97,50
Min; Max	47,5; 100,0	37,5; 100,0	47,5; 100,0	57,5; 100,0	77,5; 97,5	37,5; 100,0	80,0; 95,0	47,5; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
n	27	31	13	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	1,98 (10,91)	2,34 (16,59)	2,31 (11,88)	2,83 (16,09)	2,08 (12,29)	2,81 (19,15)	1,38 (9,57)	0,94 (17,11)
Median	2,50	0,00	2,50	0,00	0,00	2,50	2,50	1,25
25. und 75. Perzentil	-2,50; 10,00	-5,00; 7,50	-2,50; 10,00	-5,00; 7,50	-7,50; 12,50	-10,00; 10,00	-5,00; 7,50	-5,00; 12,50
Min; Max	-30,0; 20,0	-32,5; 52,5	-30,0; 15,0	-15,0; 52,5	-12,5; 20,0	-22,5; 40,0	-13,9; 15,0	-32,5; 22,5
Woche 52								
n	30	30	15	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	84,83 (9,76)	80,71 (19,68)	82,83 (8,86)	83,13 (16,03)	84,29 (14,34)	78,13 (26,52)	89,06 (5,66)	79,06 (20,04)
Median	85,00	87,50	82,50	88,75	90,00	86,25	90,00	85,00
25. und 75. Perzentil	80,00; 92,50	70,00; 95,00	80,00; 85,00	72,50; 95,00	77,50; 95,00	71,25; 95,00	85,00; 92,50	65,00; 95,00
Min; Max	55,0; 100,0	20,0; 100,0	70,0; 100,0	52,5; 100,0	55,0; 95,0	20,0; 100,0	80,0; 97,5	42,5; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	29	30	14	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	3,14 (9,71)	2,13 (17,93)	4,82 (11,62)	3,66 (9,05)	-0,71 (8,75)	6,56 (30,79)	3,57 (6,35)	-5,00 (12,10)
Median	2,50	2,50	2,50	2,50	0,00	3,75	5,00	-2,50
25. und 75. Perzentil	-3,93; 10,00	-7,50; 7,50	0,00; 15,00	-5,00; 10,00	-5,00; 5,00	-8,75; 11,25	-0,72; 8,75	-13,75; 3,75
Min; Max	-15,0; 22,5	-32,5; 72,5	-15,0; 22,5	-7,5; 21,3	-15,0; 12,5	-32,5; 72,5	-7,5; 10,0	-25,0; 10,0
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-1,02 (-8,54; 6,51)		-1,16 (-9,25; 6,93)		7,28 (-18,81; 33,37)		-8,57 (-18,93; 1,79)	
P-Wert ^b	0,7871		0,7704		0,5397		0,0978	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,07 (-0,58; 0,44)		-0,11 (-0,85; 0,63)		0,29 (-0,73; 1,31)		-0,84 (-1,85; 0,20)	
Schmerzen								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Baseline								
n	31	32	15	15	8	8	8	9
Mittelwert (SD)	79,44 (15,63)	88,02 (12,51)	82,22 (12,94)	87,78 (14,39)	81,25 (16,52)	90,63 (11,30)	72,40 (19,02)	86,11 (11,02)
Median	83,33	87,50	83,33	100,00	83,34	95,84	75,00	83,33
25. und 75. Perzentil	75,00; 91,67	75,00; 100,00	75,00; 91,67	75,00; 100,00	66,67; 95,84	79,17; 100,00	68,75; 79,17	75,00; 100,00
Min; Max	33,3; 100,0	58,3; 100,0	50,0; 100,0	58,3; 100,0	58,3; 100,0	75,0; 100,0	33,3; 100,0	75,0; 100,0
Woche 26								
n	28	31	14	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	82,44 (16,09)	85,48 (16,52)	88,69 (12,91)	93,33 (10,54)	79,17 (15,59)	87,50 (14,09)	73,96 (18,60)	68,75 (17,11)
Median	83,33	91,67	91,67	100,00	79,17	91,67	75,00	66,67
25. und 75. Perzentil	70,84; 100,00	75,00; 100,00	75,00; 100,00	83,33; 100,00	66,67; 91,67	75,00; 100,00	62,50; 87,50	58,34; 83,33
Min; Max	41,7; 100,0	41,7; 100,0	66,7; 100,0	75,0; 100,0	58,3; 100,0	66,7; 100,0	41,7; 100,0	41,7; 91,7
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	27	31	13	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	2,93 (19,67)	-2,69 (17,53)	6,41 (16,72)	5,56 (13,97)	-2,78 (23,96)	-3,13 (13,32)	1,56 (22,26)	-17,71 (18,60)
Median	0,00	0,00	8,33	0,00	-8,34	0,00	-4,17	-25,00
25. und 75. Perzentil	-16,66; 8,34	-16,66; 8,33	0,00; 8,34	0,00; 25,00	-16,67; 0,00	-12,50; 4,17	-16,67; 16,67	-33,33; 0,00
Min; Max	-25,0; 50,0	-33,3; 25,0	-16,7; 50,0	-16,7; 25,0	-25,0; 41,7	-25,0; 16,7	-20,8; 41,7	-33,3; 8,3
Woche 52								
n	30	30	15	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	78,33 (16,46)	85,83 (17,93)	82,22 (16,33)	87,50 (13,77)	82,14 (17,63)	83,33 (28,52)	67,71 (12,15)	85,42 (12,40)
Median	75,00	91,67	83,33	87,50	83,33	95,84	70,84	87,50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
25. und 75. Perzentil	66,67; 91,67	75,00; 100,00	75,00; 100,00	83,33; 100,00	75,00; 100,00	79,17; 100,00	58,34; 75,00	75,00; 95,84
Min; Max	41,7; 100,0	16,7; 100,0	41,7; 100,0	58,3; 100,0	50,0; 100,0	16,7; 100,0	50,0; 83,3	66,7; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	29	30	14	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	-2,15 (21,55)	-2,78 (21,92)	-1,19 (20,37)	-1,19 (20,11)	-1,19 (18,90)	-7,29 (33,46)	-4,69 (27,77)	-1,04 (9,38)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-4,17	-4,17
25. und 75. Perzentil	-16,67; 8,33	-8,33; 8,33	-16,66; 8,33	0,00; 8,33	-16,67; 16,67	-12,50; 12,50	-29,17; 6,25	-8,33; 4,17
Min; Max	-33,3; 50,0	-83,3; 41,7	-33,3; 41,7	-41,7; 41,7	-25,0; 25,0	-83,3; 25,0	-33,3; 50,0	-8,3; 16,7
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-0,62 (-11,96; 10,71)		0,00 (-15,73; 15,73)		-6,10 (-37,08; 24,88)		3,65 (-19,97; 27,26)	
P-Wert ^b	0,9128		0,9999		0,6775		0,7334	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,03 (-0,54; 0,48)		0,00 (-0,74; 0,74)		-0,21 (-1,22; 0,81)		0,17 (-0,82; 1,15)	
Temperament und Stimmung								
Baseline								
n	31	32	31	32	8	8	8	9
Mittelwert (SD)	81,79 (9,09)	81,25 (8,55)	81,79 (9,09)	81,25 (8,55)	81,54 (12,46)	78,47 (8,85)	80,03 (6,96)	81,79 (7,33)
Median	83,33	81,94	83,33	81,94	84,73	80,56	79,17	79,17
25. und 75. Perzentil	75,00; 88,89	76,39; 88,20	75,00; 88,89	76,39; 88,20	72,68; 90,98	72,22; 85,42	75,00; 86,11	75,00; 87,50
Min; Max	61,1; 95,8	59,7; 93,1	61,1; 95,8	59,7; 93,1	61,1; 94,4	62,5; 88,9	70,8; 88,9	73,6; 93,1
Woche 26								
n	28	31	28	31	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	83,09 (7,37)	78,96 (9,79)	83,09 (7,37)	78,96 (9,79)	85,65 (10,00)	73,44 (12,48)	78,82 (7,34)	79,04 (6,12)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Median	84,72	80,56	84,72	80,56	86,81	72,23	81,25	81,94
25. und 75. Perzentil	79,99; 88,20	75,00; 86,11	79,99; 88,20	75,00; 86,11	84,72; 88,89	61,81; 84,03	73,61; 84,72	75,70; 82,15
Min; Max	65,3; 98,6	59,7; 98,6	65,3; 98,6	59,7; 98,6	68,1; 98,6	59,7; 91,7	65,3; 86,1	66,7; 86,1
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	27	31	27	31	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,90 (8,93)	-2,50 (9,13)	0,90 (8,93)	-2,50 (9,13)	0,31 (9,93)	-5,04 (9,90)	-1,22 (7,70)	-3,60 (11,56)
Median	-1,39	-1,39	-1,39	-1,39	-3,47	-2,78	-2,09	-2,09
25. und 75. Perzentil	-5,56; 5,80	-10,71; 2,78	-5,56; 5,80	-10,71; 2,78	-5,56; 1,88	-12,50; 3,47	-6,25; 0,70	-13,00; 5,55
Min; Max	-13,9; 19,4	-22,2; 15,3	-13,9; 19,4	-22,2; 15,3	-7,0; 19,4	-22,2; 5,6	-9,7; 15,3	-20,8; 11,1
Woche 52								
n	30	30	30	30	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	83,62 (9,20)	81,43 (11,33)	83,62 (9,20)	81,43 (11,33)	82,54 (13,10)	78,30 (17,08)	77,60 (8,45)	81,64 (5,43)
Median	86,11	81,94	86,11	81,94	87,50	82,64	78,48	80,72
25. und 75. Perzentil	79,17; 90,28	76,39; 88,89	79,17; 90,28	76,39; 88,89	72,22; 93,06	68,75; 89,59	70,14; 84,72	77,78; 86,81
Min; Max	58,3; 97,2	47,2; 97,2	58,3; 97,2	47,2; 97,2	58,3; 95,8	47,2; 97,2	65,3; 88,9	73,6; 88,9
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	29	30	29	30	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	1,80 (8,67)	0,64 (7,15)	1,80 (8,67)	0,64 (7,15)	0,66 (7,18)	-0,18 (11,05)	-2,43 (6,76)	1,08 (6,83)
Median	1,39	2,08	1,39	2,08	-2,78	4,16	-1,39	3,48
25. und 75. Perzentil	-4,17; 8,34	-2,78; 5,56	-4,17; 8,34	-2,78; 5,56	-4,17; 6,04	-3,48; 6,95	-7,64; 1,39	-2,09; 5,72
Min; Max	-13,6; 16,7	-25,0; 8,3	-13,6; 16,7	-25,0; 8,3	-7,0; 13,9	-25,0; 8,3	-12,5; 8,3	-12,5; 6,9

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-1,16 (-5,30; 2,98)		-1,16 (-5,30; 2,98)		-0,84 (-11,42; 9,74)		3,51 (-3,77; 10,80)	
P-Wert ^b	0,5772		0,5772		0,8668		0,3185	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,14 (-0,65; 0,37)		-0,14 (-0,65; 0,37)		-0,08 (-1,10; 0,93)		0,49 (-0,52; 1,48)	
Verhalten								
Baseline								
n	20	20	15	15	5	5	-	-
Mittelwert (SD)	78,73 (15,53)	80,73 (12,75)	78,75 (15,79)	83,75 (11,60)	78,67 (16,53)	71,67 (12,81)	-	-
Median	81,25	81,25	81,25	81,25	85,42	64,58	-	-
25. und 75. Perzentil	72,92; 86,46	69,80; 87,50	70,83; 87,50	75,00; 97,92	75,00; 85,42	64,58; 85,42	-	-
Min; Max	39,6; 100,0	58,3; 100,0	39,6; 100,0	66,7; 100,0	52,1; 95,5	58,3; 85,4	-	-
Woche 26								
n	22	24	14	15	6	8	2	1
Mittelwert (SD)	80,48 (10,47)	77,34 (12,79)	80,33 (9,37)	78,06 (12,57)	86,46 (7,31)	75,52 (14,64)	63,54 (10,31)	81,25 (NA)
Median	82,29	76,04	82,29	75,00	85,42	75,00	63,54	81,25
25. und 75. Perzentil	72,92; 87,50	66,67; 85,42	72,92; 85,42	68,75; 87,50	81,25; 93,75	62,50; 87,50	56,25; 70,83	81,25; 81,25
Min; Max	56,3; 95,8	58,3; 100,0	62,5; 93,8	60,4; 100,0	77,1; 95,8	58,3; 95,8	56,3; 70,8	81,3; 81,3
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	17	20	13	15	4	5	-	-
Mittelwert (SD)	3,43 (15,30)	-4,79 (8,11)	3,02 (17,31)	-5,69 (7,28)	4,78 (6,80)	-2,08 (10,72)	-	-
Median	4,17	-6,25	4,17	-6,25	4,36	-4,16	-	-
25. und 75. Perzentil	-2,09; 10,42	-8,34; 0,00	-4,55; 10,42	-8,34; 0,00	-0,86; 10,42	-6,25; 6,25	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Min; Max	-33,3; 35,4	-25,0; 10,4	-33,3; 35,4	-25,0; 8,3	-2,1; 12,5	-16,7; 10,4	-	-
Woche 52								
n	29	30	14	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	81,03 (16,87)	82,15 (12,75)	82,14 (17,04)	84,97 (9,50)	79,76 (17,66)	76,04 (17,99)	80,21 (18,09)	83,33 (11,02)
Median	87,50	83,33	89,58	85,42	81,25	75,00	85,42	85,42
25. und 75. Perzentil	70,83; 93,75	72,92; 93,75	72,92; 93,75	77,08; 93,75	68,75; 95,83	59,38; 94,79	65,63; 94,80	75,00; 92,71
Min; Max	37,5; 100,0	54,2; 97,9	37,5; 100,0	70,8; 97,9	47,9; 95,8	54,2; 95,8	50,0; 100,0	64,6; 95,8
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	18	19	13	14	5	5	-	-
Mittelwert (SD)	2,45 (20,71)	-0,22 (9,18)	2,73 (23,36)	0,00 (9,81)	1,74 (13,60)	-0,83 (8,14)	-	-
Median	1,23	-2,08	2,08	-1,04	0,38	-4,16	-	-
25. und 75. Perzentil	-8,33; 14,58	-8,33; 4,17	-8,33; 14,58	-8,33; 2,08	-4,16; 10,41	-4,17; 4,17	-	-
Min; Max	-50,0; 52,1	-18,8; 18,8	-50,0; 52,1	-18,8; 18,8	-16,7; 18,8	-10,4; 10,4	-	-
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-2,67 (-13,67; 8,32)		-2,73 (-17,55; 12,10)		-2,57 (-18,92; 13,78)		NE	
P-Wert ^b	0,6201		0,7017		0,7260		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,16 (-0,81; 0,48)		-0,15 (-0,90; 0,61)		-0,21 (-1,44; 1,04)		NE	
Gesamtverhalten								
Baseline								
n	20	21	15	15	5	6	-	-
Mittelwert (SD)	86,50 (18,14)	85,24 (14,27)	86,67 (19,24)	87,00 (15,56)	86,00 (16,36)	80,83 (10,21)	-	-
Median	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 85,00	-	-
Min; Max	30,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 85,0	-	-
Woche 26								
n	22	24	14	15	6	8	2	1
Mittelwert (SD)	87,05 (13,06)	85,83 (17,61)	86,79 (13,39)	90,33 (11,25)	92,50 (8,22)	75,63 (23,97)	72,50 (17,68)	100,00 (NA)
Median	85,00	85,00	85,00	85,00	92,50	85,00	72,50	100,00
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	60,00; 92,50	60,00; 85,00	100,00; 100,00
Min; Max	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	85,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 85,0	100,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	17	21	13	15	4	6	-	-
Mittelwert (SD)	2,65 (17,86)	-0,71 (16,68)	2,31 (19,32)	3,33 (10,47)	3,75 (14,36)	-10,83 (25,18)	-	-
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	7,50	0,00	-	-
25. und 75. Perzentil	0,00; 15,00	0,00; 0,00	0,00; 0,00	0,00; 0,00	-7,50; 15,00	-25,00; 0,00	-	-
Min; Max	-25,0; 55,0	-55,0; 25,0	-25,0; 55,0	-15,0; 25,0	-15,0; 15,0	-55,0; 15,0	-	-
Woche 52								
n	29	30	14	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	87,41 (14,49)	85,50 (22,57)	85,00 (15,19)	91,07 (14,57)	87,86 (14,39)	73,75 (30,09)	91,25 (14,33)	87,50 (24,20)
Median	85,00	100,00	85,00	100,00	85,00	85,00	100,00	100,00
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	45,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00
Min; Max	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	18	20	13	14	5	6	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Mittelwert (SD)	1,67 (19,02)	-3,25 (22,32)	1,15 (21,42)	2,14 (19,29)	3,00 (12,55)	-15,83 (25,58)	-	-
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-12,50	-	-
25. und 75. Perzentil	0,00; 15,00	-12,50; 7,50	0,00; 0,00	0,00; 15,00	0,00; 15,00	-30,00; 0,00	-	-
Min; Max	-40,0; 55,0	-55,0; 40,0	-40,0; 55,0	-40,0; 40,0	-15,0; 15,0	-55,0; 15,0	-	-
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-4,92 (-18,64; 8,81)		0,99 (-15,15; 17,12)		-18,83 (-47,35; 9,68)		NE	
P-Wert ^b	0,4721		0,9006		0,1694		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,23 (-0,87; 0,41)		0,05 (-0,71; 0,80)		-0,83 (-2,05; 0,44)		NE	
Mit anderen zurechtkommen								
Baseline								
n	19	20	14	15	5	5	-	-
Mittelwert (SD)	73,33 (16,14)	74,33 (10,53)	74,41 (16,02)	77,89 (7,85)	70,33 (17,97)	63,67 (11,02)	-	-
Median	76,67	74,17	77,50	76,67	73,33	65,00	-	-
25. und 75. Perzentil	70,00; 83,33	70,00; 82,50	70,00; 83,33	70,00; 86,67	71,67; 80,00	55,00; 73,33	-	-
Min; Max	26,7; 93,3	50,0; 88,3	26,7; 93,3	63,3; 88,3	40,0; 86,7	50,0; 75,0	-	-
Woche 26								
n	22	24	14	15	6	8	2	1
Mittelwert (SD)	76,44 (10,76)	72,93 (12,54)	76,43 (10,84)	77,00 (10,30)	79,72 (8,65)	64,59 (13,59)	66,67 (16,50)	78,57 (NA)
Median	78,33	74,17	75,83	75,00	79,17	64,17	66,67	78,57
25. und 75. Perzentil	70,00; 85,00	65,84; 81,67	70,00; 85,00	68,33; 86,67	71,67; 85,00	53,34; 77,50	55,00; 78,33	78,57; 78,57
Min; Max	55,0; 96,7	45,0; 95,0	55,0; 96,7	60,0; 95,0	70,0; 93,3	45,0; 81,7	55,0; 78,3	78,6; 78,6
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
n	16	20	12	15	4	5	-	-
Mittelwert (SD)	2,08 (11,47)	-1,67 (6,67)	1,94 (12,61)	-0,89 (6,63)	2,50 (8,66)	-4,00 (6,93)	-	-
Median	-1,67	-0,84	-3,34	0,00	1,67	-5,00	-	-
25. und 75. Perzentil	-5,84; 10,83	-6,67; 3,34	-5,84; 11,67	-6,67; 6,67	-4,17; 9,17	-6,66; 0,00	-	-
Min; Max	-15,0; 28,3	-13,3; 10,0	-15,0; 28,3	-10,0; 10,0	-6,7; 13,3	-13,3; 5,0	-	-
Woche 52								
n	29	30	14	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	78,51 (12,42)	75,90 (11,88)	81,79 (10,83)	79,50 (9,32)	75,00 (18,21)	71,25 (15,24)	75,84 (8,54)	74,24 (11,72)
Median	78,33	76,67	80,00	79,17	76,67	74,17	77,50	76,67
25. und 75. Perzentil	75,00; 85,00	66,67; 85,00	75,00; 93,33	71,67; 86,67	75,00; 86,67	55,84; 83,34	69,17; 83,34	65,00; 82,80
Min; Max	36,7; 98,3	51,7; 94,6	63,3; 98,3	65,0; 94,6	36,7; 93,3	51,7; 91,7	61,7; 85,0	55,0; 90,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	17	19	12	14	5	5	-	-
Mittelwert (SD)	6,18 (14,91)	1,74 (8,52)	7,78 (17,18)	1,28 (9,64)	2,33 (7,22)	3,00 (4,62)	-	-
Median	3,33	1,67	4,17	0,00	3,33	1,67	-	-
25. und 75. Perzentil	-3,33; 8,33	-5,00; 6,67	0,00; 11,67	-5,00; 6,67	-3,33; 3,34	1,67; 6,67	-	-
Min; Max	-20,0; 48,3	-13,3; 21,3	-20,0; 48,3	-13,3; 21,3	-5,0; 13,3	-3,3; 8,3	-	-
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-4,44 (-12,91; 4,03)		-6,49 (-17,55; 4,57)		0,67 (-8,18; 9,51)		NE	
P-Wert ^b	0,2906		0,2376		0,8661		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,36 (-1,02; 0,30)		-0,46 (-1,24; 0,33)		0,10 (-1,14; 1,34)		NE	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Baseline								
n	30	31	14	15	8	8	8	8
Mittelwert (SD)	68,40 (16,40)	66,81 (14,91)	65,11 (21,00)	66,11 (13,57)	70,68 (7,98)	68,18 (19,05)	71,88 (13,80)	66,76 (14,78)
Median	67,84	66,67	69,32	66,67	68,98	71,59	65,91	65,91
25. und 75. Perzentil	59,09; 79,55	56,82; 77,27	47,73; 77,50	56,82; 77,27	63,64; 78,53	53,41; 80,69	60,23; 86,37	56,82; 76,14
Min; Max	34,1; 97,7	38,6; 95,5	34,1; 97,7	38,6; 88,6	61,4; 81,8	38,6; 95,5	59,1; 90,9	45,5; 90,9
Woche 26								
n	28	31	14	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	68,34 (14,02)	67,27 (12,98)	66,56 (17,39)	70,00 (13,91)	69,32 (10,83)	63,55 (14,29)	70,74 (9,98)	65,85 (9,84)
Median	65,91	68,18	64,78	72,73	64,78	65,57	73,87	68,18
25. und 75. Perzentil	60,23; 80,69	59,09; 77,27	52,27; 84,09	59,09; 79,55	61,36; 81,82	53,41; 72,73	62,50; 77,28	64,78; 71,37
Min; Max	40,9; 93,2	40,9; 95,5	40,9; 93,2	45,5; 95,5	59,1; 84,1	40,9; 84,1	54,6; 84,1	43,2; 75,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	26	30	12	15	6	8	8	7
Mittelwert (SD)	-1,21 (13,99)	0,62 (13,90)	-0,97 (13,70)	3,89 (14,06)	-1,78 (14,97)	-4,63 (8,06)	-1,14 (15,61)	-0,39 (18,24)
Median	-5,68	0,00	-5,69	4,54	-5,35	-3,41	-1,13	-2,27
25. und 75. Perzentil	-9,09; 11,37	-5,23; 9,09	-7,96; 12,39	-2,27; 11,36	-13,64; 11,37	-9,44; 0,00	-9,09; 11,37	-22,73; 15,91
Min; Max	-29,6; 20,5	-29,6; 34,1	-25,0; 20,5	-29,6; 34,1	-18,2; 20,5	-18,2; 6,8	-29,6; 18,2	-22,7; 24,6
Woche 52								
n	30	30	15	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	66,76 (14,33)	67,89 (15,07)	65,45 (18,73)	71,12 (14,31)	66,98 (6,89)	65,62 (18,76)	69,03 (9,94)	64,49 (12,97)
Median	67,05	71,59	65,91	75,00	65,91	68,18	68,18	67,05

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
25. und 75. Perzentil	57,50; 75,00	56,82; 77,50	52,27; 75,00	56,82; 81,82	61,36; 72,73	53,41; 75,00	61,36; 78,41	57,96; 73,87
Min; Max	34,1; 100,0	36,4; 95,5	34,1; 100,0	50,0; 90,9	57,5; 77,3	36,4; 95,5	54,6; 81,8	38,6; 79,6
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	28	29	13	14	7	8	8	7
Mittelwert (SD)	-1,99 (13,53)	0,14 (13,07)	-1,07 (15,43)	3,05 (12,44)	-2,73 (11,29)	-2,56 (8,45)	-2,84 (13,62)	-2,60 (18,44)
Median	-2,28	-2,27	-2,28	9,09	-2,28	-1,14	-2,28	-6,81
25. und 75. Perzentil	-9,09; 4,55	-6,82; 9,32	-9,09; 2,27	-6,82; 11,37	-11,37; 6,82	-9,09; 4,54	-7,95; 5,68	-9,09; 15,91
Min; Max	-31,8; 27,3	-31,8; 25,0	-31,8; 27,3	-25,0; 18,2	-22,1; 11,4	-15,9; 6,8	-29,6; 15,9	-31,8; 25,0
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	2,13 (-4,93; 9,19)		4,12 (-6,96; 15,19)		0,17 (-10,86; 11,20)		0,24 (-17,67; 18,16)	
P-Wert ^b	0,5482		0,4511		0,9740		0,9770	
Hedges'g (95% CI) ^c	0,16 (-0,36; 0,68)		0,29 (-0,48; 1,04)		0,02 (-1,00; 1,03)		0,01 (-1,00; 1,03)	
Veränderung der Gesundheit								
Baseline								
n	20	19	14	14	5	4	1	1
Mittelwert (SD)	3,80 (0,95)	3,74 (0,73)	3,50 (0,85)	3,86 (0,66)	4,40 (0,89)	3,50 (1,00)	5,00 (NA)	3,00 (NA)
Median	3,00	4,00	3,00	4,00	5,00	3,00	5,00	3,00
25. und 75. Perzentil	3,00; 5,00	3,00; 4,00	3,00; 4,00	3,00; 4,00	4,00; 5,00	3,00; 4,00	5,00; 5,00	3,00; 3,00
Min; Max	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	5,0; 5,0	3,0; 3,0
Woche 26								
n	19	24	13	15	6	7	0	2
Mittelwert (SD)	3,74 (0,81)	3,63 (0,65)	3,69 (0,75)	3,80 (0,68)	3,83 (0,98)	3,43 (0,53)	-	3,00 (0,00)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Median	4,00	4,00	4,00	4,00	3,50	3,00	-	3,00
25. und 75. Perzentil	3,00; 4,00	3,00; 4,00	3,00; 4,00	3,00; 4,00	3,00; 5,00	3,00; 4,00	-	3,00; 3,00
Min; Max	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 4,0	-	3,0; 3,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	16	17	12	14	4	3	-	-
Mittelwert (SD)	0,25 (0,93)	0,00 (0,79)	0,33 (0,78)	0,00 (0,55)	0,00 (1,41)	0,00 (1,73)	-	-
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	1,00	-	-
25. und 75. Perzentil	0,00; 1,00	0,00; 0,00	0,00; 1,00	0,00; 0,00	-1,00; 1,00	-2,00; 1,00	-	-
Min; Max	-2,0; 2,0	-2,0; 1,0	-1,0; 2,0	-1,0; 1,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-	-
Woche 52								
n	29	30	15	14	7	8	7	8
Mittelwert (SD)	3,55 (0,69)	3,63 (0,81)	3,53 (0,64)	3,86 (0,77)	3,71 (0,95)	3,63 (0,92)	3,43 (0,53)	3,25 (0,71)
Median	3,00	3,00	3,00	4,00	3,00	3,00	3,00	3,00
25. und 75. Perzentil	3,00; 4,00	3,00; 4,00	3,00; 4,00	3,00; 4,00	3,00; 5,00	3,00; 4,50	3,00; 4,00	3,00; 3,00
Min; Max	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 5,0	3,0; 4,0	3,0; 5,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	18	18	13	13	5	4	0	1
Mittelwert (SD)	-0,11 (0,90)	0,17 (0,62)	0,08 (0,64)	0,15 (0,69)	-0,60 (1,34)	0,25 (0,50)	-	0,00 (NA)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	0,00
25. und 75. Perzentil	0,00; 0,00	0,00; 1,00	0,00; 0,00	0,00; 1,00	-2,00; 0,00	0,00; 0,50	-	0,00; 0,00
Min; Max	-2,0; 1,0	-1,0; 1,0	-1,0; 1,0	-1,0; 1,0	-2,0; 1,0	0,0; 1,0	-	0,0; 0,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	0,28 (-0,25; 0,80)		0,08 (-0,46; 0,62)		0,85 (-0,84; 2,54)		NE	
P-Wert ^b	0,2882		0,7706		0,2732		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	0,35 (-0,31; 1,01)		0,11 (-0,66; 0,88)		0,71 (-0,68; 2,05)		NE	
Elterliche Auswirkung - Besorgnis								
Baseline								
n	31	32	15	15	8	8	8	9
Mittelwert (SD)	78,57 (21,11)	87,17 (15,71)	80,24 (18,75)	86,67 (15,71)	80,81 (20,02)	85,27 (18,94)	73,22 (27,60)	89,68 (14,11)
Median	85,71	92,86	82,14	89,29	92,86	92,86	85,72	92,86
25. und 75. Perzentil	71,43; 92,86	85,71; 96,43	78,57; 92,86	82,14; 96,43	69,65; 92,86	80,36; 96,43	50,00; 92,86	89,29; 96,43
Min; Max	28,6; 100,0	42,9; 100,0	28,6; 100,0	46,4; 100,0	39,3; 96,4	42,9; 100,0	28,6; 100,0	53,6; 100,0
Woche 26								
n	27	31	13	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	85,85 (11,32)	85,37 (15,39)	85,17 (12,95)	85,71 (10,63)	88,69 (2,69)	80,81 (26,31)	84,82 (13,19)	89,29 (7,39)
Median	89,29	92,86	89,29	85,71	89,29	92,86	85,71	91,08
25. und 75. Perzentil	82,14; 92,86	78,57; 92,86	82,14; 92,86	78,57; 92,86	85,71; 89,29	71,43; 96,43	76,79; 96,43	83,93; 92,86
Min; Max	50,0; 100,0	28,6; 100,0	50,0; 100,0	64,3; 100,0	85,7; 92,9	28,6; 96,4	60,7; 100,0	78,6; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	26	31	12	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	5,36 (23,57)	-1,61 (13,29)	2,38 (25,45)	-0,95 (12,33)	2,98 (11,61)	-4,46 (11,09)	11,61 (28,37)	0,00 (17,81)
Median	1,79	-3,57	3,57	-3,57	-3,57	-1,79	-0,01	-7,14
25. und 75. Perzentil	-3,58; 14,29	-10,71; 3,57	-7,14; 8,93	-10,71; 3,57	-3,57; 17,85	-10,72; 1,79	-7,15; 26,79	-10,72; 5,36

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Min; Max	-50,0; 67,9	-25,0; 39,3	-50,0; 60,7	-14,3; 35,7	-7,2; 17,9	-25,0; 10,7	-14,3; 67,9	-14,3; 39,3
Woche 52								
n	30	30	15	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	82,62 (16,77)	83,45 (21,54)	83,81 (15,20)	87,25 (12,82)	79,59 (17,22)	77,68 (29,00)	83,04 (20,89)	82,59 (26,62)
Median	89,29	92,86	85,71	91,08	85,71	94,65	89,29	96,43
25. und 75. Perzentil	75,00; 92,86	75,00; 100,00	75,00; 96,43	75,00; 100,00	71,43; 92,86	51,79; 100,00	76,79; 96,43	71,43; 100,00
Min; Max	39,3; 100,0	25,0; 100,0	50,0; 100,0	60,7; 100,0	46,4; 96,4	28,6; 100,0	39,3; 100,0	25,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	29	30	14	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	3,82 (20,45)	-5,00 (12,81)	2,04 (23,13)	-2,29 (8,93)	0,51 (14,64)	-7,59 (14,34)	9,82 (20,89)	-7,14 (17,28)
Median	0,00	0,00	-1,79	-1,79	3,57	0,00	1,79	1,79
25. und 75. Perzentil	-3,57; 7,14	-10,71; 3,57	-10,71; 14,29	-7,14; 3,57	-10,72; 7,14	-21,43; 1,79	0,00; 7,15	-25,00; 5,36
Min; Max	-39,3; 60,7	-32,1; 10,7	-39,3; 53,6	-21,4; 10,7	-21,4; 25,0	-28,6; 7,1	0,0; 60,7	-32,1; 10,7
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-8,82 (-17,79; 0,16)		-4,34 (-18,33; 9,66)		-8,10 (-24,29; 8,09)		-16,97 (-37,53; 3,59)	
P-Wert ^b	0,0539		0,5219		0,2995		0,0985	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,51 (-1,03; 0,01)		-0,24 (-0,98; 0,51)		-0,53 (-1,55; 0,52)		-0,84 (-1,85; 0,20)	
Elterliche Auswirkung - Zeit								
Baseline	31	32	15	15	8	8	8	9
n	85,69 (19,93)	87,65 (16,75)	83,18 (26,44)	90,48 (10,34)	85,02 (11,74)	77,98 (25,44)	91,07 (10,93)	91,53 (14,44)
Mittelwert (SD)	90,48	95,24	95,24	95,24	88,10	90,48	95,24	100,00
Median	85,71; 100,00	78,57; 100,00	85,71; 100,00	80,95; 100,00	80,95; 90,48	54,77; 97,62	83,33; 100,00	95,24; 100,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
25. und 75. Perzentil	19,1; 100,0	38,1; 100,0	19,1; 100,0	76,2; 100,0	61,1; 100,0	38,1; 100,0	71,4; 100,0	61,9; 100,0
Min; Max								
Woche 26								
n	26	31	13	15	5	8	8	8
Mittelwert (SD)	87,91 (15,66)	88,48 (15,40)	91,94 (9,40)	88,25 (16,97)	89,53 (10,86)	86,91 (20,16)	80,36 (23,67)	90,48 (5,09)
Median	92,86	90,48	95,24	90,48	90,48	95,24	92,86	90,48
25. und 75. Perzentil	80,95; 100,00	85,71; 100,00	85,71; 100,00	85,71; 100,00	90,48; 95,24	80,96; 100,00	66,67; 95,24	88,10; 95,24
Min; Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0	76,2; 100,0	33,3; 100,0	71,4; 100,0	42,9; 100,0	33,3; 100,0	81,0; 95,2
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	25	31	12	15	5	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,38 (24,28)	1,08 (16,53)	8,33 (24,04)	-2,22 (12,84)	-0,95 (15,58)	8,93 (21,51)	-10,71 (26,91)	-0,59 (16,78)
Median	0,00	0,00	2,38	0,00	4,77	0,00	-7,14	-7,14
25. und 75. Perzentil	-9,52; 9,52	-4,76; 4,76	-4,76; 11,91	-4,76; 4,76	4,76; 4,77	0,00; 4,76	-19,05; 4,77	-9,52; 7,14
Min; Max	-66,7; 61,9	-42,9; 61,9	-23,8; 61,9	-42,9; 14,3	-28,6; 9,5	0,0; 61,9	-66,7; 23,8	-19,1; 33,3
Woche 52								
n	30	30	15	14	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	85,87 (20,14)	88,41 (22,22)	92,38 (10,46)	95,92 (6,95)	78,23 (29,08)	73,22 (37,92)	80,36 (23,53)	90,48 (11,66)
Median	90,48	100,00	100,00	100,00	85,71	92,86	88,10	95,24
25. und 75. Perzentil	80,95; 100,00	85,71; 100,00	80,95; 100,00	90,48; 100,00	80,95; 95,24	52,38; 97,62	66,67; 100,00	80,95; 100,00
Min; Max	14,3; 100,0	0,0; 100,0	71,4; 100,0	81,0; 100,0	14,3; 100,0	0,0; 100,0	33,3; 100,0	71,4; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	29	30	14	14	7	8	8	8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
Mittelwert (SD)	-0,30 (25,43)	0,79 (24,28)	9,52 (29,06)	4,42 (11,59)	-8,05 (19,70)	-4,76 (43,79)	-10,71 (17,59)	0,00 (14,62)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	-9,53	2,38	-2,38	0,00
25. und 75. Perzentil	-14,28; 4,77	0,00; 14,29	-4,77; 9,52	0,00; 14,29	-14,29; 9,52	-7,15; 7,14	-19,05; 0,00	-4,77; 9,53
Min; Max	-47,6; 81,0	-100,0; 57,1	-23,8; 81,0	-14,3; 23,8	-46,8; 9,5	-100,0; 57,1	-47,6; 4,8	-28,6; 19,1
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	1,09 (-11,87; 14,06)		-5,10 (-22,74; 12,53)		3,29 (-35,63; 42,21)		10,71 (-6,63; 28,06)	
P-Wert ^b	0,8663		0,5498		0,8581		0,2065	
Hedges'g (95% CI) ^c	0,04 (-0,47; 0,55)		-0,22 (-0,97; 0,52)		0,09 (-0,93; 1,10)		0,63 (-0,39; 1,62)	
Familienzusammenhalt								
Baseline								
n	31	32	15	15	8	8	8	9
Mittelwert (SD)	83,55 (16,44)	86,88 (20,07)	82,33 (15,34)	87,67 (19,54)	83,75 (22,95)	82,50 (25,35)	85,63 (12,37)	89,44 (17,40)
Median	85,00	100,00	85,00	100,00	85,00	92,50	85,00	100,00
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	85,00; 100,00	60,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	72,50; 100,00	85,00; 92,50	85,00; 100,00
Min; Max	30,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0	30,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0
Woche 26								
n	27	31	13	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	84,07 (15,93)	78,71 (29,18)	83,85 (15,16)	79,67 (25,46)	88,33 (15,71)	81,88 (33,91)	81,25 (18,66)	73,75 (34,10)
Median	85,00	85,00	85,00	85,00	92,50	92,50	85,00	85,00
25. und 75. Perzentil	60,00; 100,00	60,00; 100,00	85,00; 100,00	60,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	60,00; 100,00	60,00; 100,00
Min; Max	60,0; 100,0	0,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	0,0; 100,0	60,0; 100,0	0,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
n	26	31	12	15	6	8	8	8
Mittelwert (SD)	-1,73 (12,57)	-7,74 (32,83)	1,25 (13,16)	-8,00 (27,50)	-4,17 (10,21)	-0,63 (43,05)	-4,38 (13,74)	-14,38 (33,85)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	0,00; 0,00	-15,00; 0,00	0,00; 7,50	0,00; 0,00	0,00; 0,00	-7,50; 12,50	-12,50; 0,00	-27,50; 0,00
Min; Max	-25,0; 25,0	-85,0; 70,0	-25,0; 25,0	-70,0; 30,0	-25,0; 0,0	-85,0; 70,0	-25,0; 15,0	-85,0; 25,0
Woche 52								
n	30	29	15	13	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	83,50 (16,72)	81,90 (21,48)	84,00 (20,02)	83,46 (19,41)	83,57 (11,80)	78,75 (23,26)	82,50 (15,35)	82,50 (25,35)
Median	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	85,00	92,50
25. und 75. Perzentil	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 100,00	85,00; 85,00	72,50; 92,50	72,50; 92,50	72,50; 100,00
Min; Max	30,0; 100,0	30,0; 100,0	30,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0	60,0; 100,0	30,0; 100,0
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	29	29	14	13	7	8	8	8
Mittelwert (SD)	0,00 (12,54)	-3,62 (19,50)	1,79 (13,53)	-2,31 (8,32)	0,00 (15,00)	-3,75 (33,03)	-3,13 (8,84)	-5,63 (17,41)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-7,50	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	0,00; 0,00	-15,00; 0,00	0,00; 15,00	0,00; 0,00	-15,00; 0,00	-20,00; 12,50	0,00; 0,00	-20,00; 0,00
Min; Max	-30,0; 30,0	-55,0; 55,0	-30,0; 25,0	-15,0; 15,0	-15,0; 30,0	-55,0; 55,0	-25,0; 0,0	-30,0; 25,0
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-3,62 (-12,28; 5,04)		-4,09 (-13,08; 4,90)		-3,75 (-33,15; 25,65)		-2,50 (-17,31; 12,31)	
P-Wert ^b	0,4045		0,3574		0,7872		0,7227	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,22 (-0,73; 0,30)		-0,35 (-1,11; 0,41)		-0,13 (-1,15; 0,88)		-0,17 (-1,15; 0,81)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
<p>FAS, vollständiger Analysesatz [full analysis set]; ITQOL, Fragebogen zur Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern [Infant Toddler Quality of Life Questionnaire]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung; NE, nicht schätzbar.</p> <p>Die Subskalen ‚Verhalten‘, ‚Gesamtverhalten‘ und ‚mit anderen zurechtkommen‘ wurden nur für Personen erhoben, die älter als 6 Monate waren. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine bessere Leistung.</p> <p>^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline ist definiert als Tag 1 oder als Screening, wenn keine Messung am Tag 1 verfügbar ist.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 14.2.13.1, Tabelle 14.2.13.2, Tabelle 14.2.13.3, Tabelle 14.2.13.4, Tabelle 14.2.13.5, Tabelle 14.2.13.6, Tabelle 14.2.13.7, Tabelle 14.2.13.8, Tabelle 14.2.13.9, Tabelle 14.2.13.10, Tabelle 14.2.13.11, Tabelle 14.2.13.12, Tabelle 14.2.13.13, BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_ITQoL vom 20. April 2023</p>								

Insgesamt waren die Mittelwerte (SD) der wichtigsten ITQoL-Subskalen (d. h. allgemeine Gesundheit, körperliche Funktionsfähigkeit) bei Studienbeginn sowohl in der Vosoritid- als auch in der Placebogruppe über alle Alterskohorten hinweg hoch, was darauf hindeutet, dass die Eltern den allgemeinen Gesundheitszustand ihrer Kinder als gut empfanden und dass ihre Kinder in der Lage waren, eine Reihe von körperlichen Aktivitäten (z. B. Essen, Schlafen, Greifen, Spielen) ohne oder mit nur geringen Einschränkungen aufgrund von Gesundheitsproblemen durchzuführen. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobengröße mit Vorsicht zu interpretieren sind. Ebenso wird die Interpretation der Ergebnisse durch die Heterogenität der Entwicklungsstadien und des Alters beeinflusst, die die Variabilität der Werte innerhalb und zwischen den Kohorten beeinflussen können.

Der mittlere (SD) Wert des Gesamtgesundheitscores für die Kohorte 1 in der Vosoritid-Gruppe betrug bei Studienbeginn auf einer Skala von 0 bis 100 82,67 (17,71) und zeigte bis Woche 52 einen leichten Aufwärtstrend 88,33 (14,97). In der Placebogruppe betrug der Baseline score 82,14 (15,75) und stieg in Woche 52 auf 87,50 (10,52). Die Ergebnisse zeigen, dass die Differenz der Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 in dem Subscore „Körperliche Fähigkeiten“ in der Kohorte 1 ebenfalls hoch war (13,39 (-1,19; 27,96)). Da die Altersgruppen von Kohorte 2 und Kohorte 3 (<24 Monate) außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen (Achondroplasie ≥ 2 Jahre), werden diese beiden Kohorten hier nicht einzeln beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	<p>Der Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) ist ein Bewertungsinstrument, um die Aktivitäten des täglichen Lebens und die funktionelle Unabhängigkeit von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren aus der Perspektive der Eltern bzw. Betreuer zu messen.</p> <p>WeeFIM®-II basiert auf drei Domänen: Selbstversorgung mit acht Items (Essen/Trinken, Körperpflege, Baden/Duschen/Waschen, Ankleiden oben, Ankleiden unten, Intimhygiene, Blasen- und Darmkontrolle), Mobilität / Transfer mit fünf Items (Bett/Stuhl/Rollstuhl, Toilettentransfer, Ein- und Aussteigen aus der Dusche / Badewanne, Fortbewegung/Gehen im Innen- und Außenbereich, Treppensteigen); und der Kognition mit fünf Items (Sprachverständnis, Sprachausdruck, soziale Interaktion mit Gleichaltrigen, Problemlösung und Gedächtnis). Der Beobachtungszeitraum ist der gegenwärtige Zeitpunkt.</p> <p>Die 18 Items wurden auf einer Ordinalskala von 1-7 bewertet (1=totale Unterstützung, 2=ausgeprägte Unterstützung, 3=mäßige Unterstützung, 4= minimale Unterstützung, 5=Beaufsichtigung/Einrichtung, 6=eingeschränkte Unabhängigkeit, 7=komplette Unabhängigkeit). Ein höherer Wert bedeutet eine bessere funktionelle Unabhängigkeit.</p> <p>Das WeeFIM®-II Instrument wird in der Studie BMN 111-301 zu folgenden Zeitpunkten angewandt: Während des Screenings, in Woche 26 (± 7 Tage) und Woche 52 (± 7 Tage).</p> <p>Falls einzelne Items innerhalb einer Domäne fehlten, wurde das Item-Ergebnis gemäß der Anleitung im WeeFIM® Clinical Guide v 6.4 2016 auf 1 gesetzt. Wenn alle Items für einen Domänen-Score fehlten, wurde der Domänen-Score als fehlend betrachtet und der Gesamtscore wurde nicht berechnet. Es wurden keine abgeleiteten Berechnungen für den WeeFIM® durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden) für den Gesamtscore als auch für die drei Domänen für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet. Statistische Analysen der Mittelwertdifferenzen (und Hedges'g) waren nicht geplant, wurden jedoch für dieses Dossier nachträglich durchgeführt.</p> <p>Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> <p>Als klinische Relevanzschwelle wird ein Wert für die Selbstversorgung von 3,3 bis 5,0 genannt [103].</p>
BMN 111-206	<p>Die Operationalisierung erfolgte wie in Studie BMN 111-301.</p> <p>Die Beobachtungen werden an den Tagen 1, 2, 3, 8 und in den Wochen 3, 6, 13, 20, 26, 39 und 52 durchgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

BMN 111-301

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® - RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurde auf Studienebene jeweils mit „niedrig“ eingestuft (4.3.1.2.2). Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie.

In beiden Studien waren sowohl Prüffärzte als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analysen basierten auf der FAS-Population (BMN 111-301) und der FAS-Population (randomisiert) (BMN 111-206) mit einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „WeeFIM®“ wird deshalb für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WeeFIM®-II für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit der Studie BMN 111-301 anhand WeeFIM®, Veränderung Woche 52 zu Baseline, Gesamtscore (FAS) – RCT

WeeFIM®-II	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)
Gesamtscore		
Baseline		
n	60	57
Mean (SD)	110,57 (13,71)	109,82 (13,56)
Median	113,50	113,00
25., 75. Perzentil	102,00; 122,00	102,00; 120,00
Min; Max	71,0; 126,0	72,0; 126,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Woche 26		
n	58	57
Mean (SD)	112,98 (12,98)	112,26 (11,95)
Median	116,00	116,00
25.; 75. Perzentil	106,00; 124,00	103,00; 123,00
Min; Max	71,0; 126,0	80,0; 126,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	2,09 (7,79)	2,80 (7,55)
Median	0,00	2,50
25.; 75. Perzentil	0,00; 6,00	0,00; 6,00
Min; Max	-29,0; 19,0	-23,0; 19,0
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	112,65 (14,39)	111,61 (11,46)
Median	116,50	114,00
25., 75. Perzentil	105,00; 124,00	102,00; 121,00
Min; Max	71,0; 126,0	82,0; 126,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	59	54
Mean (SD)	1,86 (10,03)	2,31 (8,01)
Median	0,00	2,00
25., 75. Perzentil	-1,00; 6,00	0,00; 6,00
Min; Max	-33,0; 40,0	-21,0; 21,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	0,45 (-2,95; 3,85)	
P-Wert ^b	0,7936	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,05 (-0,32; 0,42)	
Selbstversorgung		
Baseline		
n	60	57
Mean (SD)	46,73 (8,34)	45,40 (9,18)
Median	48,50	48,00
25., 75. Perzentil	40,00; 54,00	36,00; 53,00
Min; Max	22,0; 56,0	24,0; 56,0
Woche 26		
n	58	57
Mean (SD)	48,12 (7,96)	46,46 (8,81)
Median	49,50	48,00
25.; 75. Perzentil	43,00; 56,00	40,00; 55,00
Min; Max	23,0; 56,0	21,0; 56,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	1,16 (4,69)	1,37 (5,53)
Median	0,00	1,00
25.; 75. Perzentil	0,00; 2,00	0,00; 5,00
Min; Max	-10,0; 13,0	-20,0; 15,0
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	49,05 (7,27)	46,81 (8,30)
Median	50,50	48,00
25., 75. Perzentil	44,00; 56,00	39,00; 55,00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	27,0; 56,0	23,0; 56,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	59	54
Mean (SD)	2,20 (5,01)	1,89 (5,46)
Median	0,00	2,00
25., 75. Perzentil	0,00; 4,00	0,00; 6,00
Min; Max	-6,0; 18,0	-18,0; 11,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	-0,31 (-2,27; 1,64)	
P-Wert ^b	0,7502	
Hedges' g (95% KI) ^c	-0,06 (-0,43; 0,31)	
Mobilität		
Baseline		
n	60	57
Mean (SD)	31,15 (4,43)	30,98 (3,82)
Median	32,50	32,00
25., 75. Perzentil	29,00; 34,00	28,00; 34,00
Min; Max	12,0; 35,0	20,0; 35,0
Woche 26		
n	58	57
Mean (SD)	31,67 (3,90)	32,14 (3,36)
Median	33,00	33,00
25.; 75. Perzentil	30,00; 35,00	31,00; 35,00
Min; Max	18,0; 35,0	22,0; 35,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	0,51 (3,30)	1,19 (2,58)
Median	0,00	1,00
25.; 75. Perzentil	0,00; 2,00	0,00; 3,00
Min; Max	-12,0; 13,0	-5,0; 7,0
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	31,60 (3,80)	31,72 (3,23)
Median	33,00	32,00
25., 75. Perzentil	30,00; 34,50	30,00; 34,00
Min; Max	19,0; 35,0	22,0; 35,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	59	54
Mean (SD)	0,36 (3,67)	0,83 (2,99)
Median	0,00	1,00
25., 75. Perzentil	0,00; 1,00	0,00; 2,00
Min; Max	-13,0; 16,0	-8,0; 7,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	0,48 (-0,78; 1,73)	
P-Wert ^b	0,4525	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,14 (-0,23; 0,51)	
Kognition		
Baseline		
n	60	57
Mean (SD)	32,68 (4,39)	33,44 (3,83)
Median	35,00	35,00
25., 75. Perzentil	31,50; 35,00	33,00; 35,00
Min; Max	11,0; 35,0	11,0; 35,0

Woche 26		
n	58	57
Mean (SD)	33,19 (4,57)	33,67 (3,03)
Median	35,00	35,00
25.; 75. Perzentil	35,00; 35,00	34,00; 35,00
Min; Max	11,0; 35,0	18,0; 35,0
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a		
n	57	54
Mean (SD)	0,42 (2,42)	0,24 (2,86)
Median	0,00	0,00
25.; 75. Perzentil	0,00; 0,00	0,00; 0,00
Min; Max	-7,0; 6,0	-8,0; 11,0
Woche 52		
n	60	57
Mean (SD)	32,00 (5,77)	33,09 (3,83)
Median	35,00	35,00
25., 75. Perzentil	31,00; 35,00	33,00; 35,00
Min; Max	11,0; 35,0	20,0; 35,0
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a		
n	59	54
Mean (SD)	-0,69 (4,10)	-0,41 (3,52)
Median	0,00	0,00
25., 75. Perzentil	-1,00; 0,00	0,00; 0,00
Min; Max	-17,0; 8,0	-11,0; 11,0
Differenz der Veränderung (95% KI)	0,29 (-1,14; 1,72)	
P-Wert ^b	0,6913	
Hedges' g (95% KI) ^c	0,07 (-0,29; 0,44)	
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]; SMD, Standardisierte Mittlere Differenz [Standardized Mean Difference]; WeeFIM®, Funktionale Unabhängigkeitsmessung für Kinder [Functional Independence Measure For Children]		
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.		
^b Zweiseitiger p-Wert		
^c Eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung. Der Gesamtscore ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen).		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 14.2.9.1.1, Tabelle 14.2.9.1.2, Tabelle 14.2.9.1.3, Tabelle 14.2.9.1.4, BMN 111-301 _ Zusätzliche Analysen_ WeeFIM vom 20. April 2023		

Bei Studienbeginn waren die WeeFIM®-Scores in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittleren Werte bei Studienbeginn waren in allen Bereichen hoch, d. h. nahe an der maximal möglichen Punktzahl.

In Woche 52 wurde in keiner der Domänen ein Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet.

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Funktionelle Selbständigkeit der Studie BMN 111-206 anhand WeeFIM, Veränderung Woche 52 zu Baseline (Gesamtpopulation, Kohorte 1, 2, und 3), (FAS) – RCT

	Gesamtpopulation		Kohorte 1*		Kohorte 2		Kohorte 3	
Messung	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Vosoritid
N	32	32	16	15	8	8	8	9
Gesamtscore								
Baseline								
n	22	22	14	15	8	7	-	-
Mittelwert (SD)	57,9 (29,1)	53,7 (29,3)	74,8 (20,4)	63,7 (29,5)	28,3 (13,5)	32,3 (13,1)	-	-
Median	56,0	48,0	77,0	68,0	23,5	33,0	-	-
25. und 75. Perzentil	27,0; 80,0	25,0; 74,0	58,0; 89,0	35,0; 94,0	18,0; 35,5	20,0; 40,0	-	-
Min; Max	18; 112	18; 105	43; 112	18; 105	18; 54	18; 56	-	-
Woche 26								
n	29	31	16	15	7	8	6	8
Mittelwert (SD)	56,9 (28,9)	51,4 (31,0)	78,3 (19,9)	75,6 (27,5)	36,6 (7,9)	34,5 (8,8)	23,5 (5,4)	22,8 (4,3)
Median	56,0	34,0	81,0	79,0	37,0	31,5	22,5	22,5
25. und 75. Perzentil	30,0; 82,0	25,0; 79,0	61,5; 91,5	57,0; 100,0	28,0; 43,0	30,0; 38,5	18,0; 30,0	19,5; 24,5
Min; Max	18; 117	18; 109	42; 117	25; 109	26; 48	24; 52	18; 30	18; 31
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	21	22	14	15	7	7	-	-
Mittelwert (SD)	6,3 (8,2)	8,9 (15,6)	6,0 (6,6)	11,9 (16,4)	6,9 (11,5)	2,6 (12,5)	-	-
Median	5,0	6,0	4,5	6,0	8,0	5,0	-	-
25. und 75. Perzentil	3,0; 9,0	4,0; 11,0	2,0; 9,0	5,0; 12,0	4,0; 10,0	-2,0; 10,0	-	-
Min; Max	-14; 25	-22; 67	-4; 20	-1; 67	-14; 25	-22; 18	-	-
Woche 52								
n	30	30	16	15	6	7	8	8
Mittelwert (SD)	62,9 (28,8)	58,2 (27,1)	85,2 (18,1)	76,0 (26,0)	43,5 (11,3)	47,0 (12,3)	32,9 (12,4)	34,5 (10,8)
Median	59,0	54,5	91,0	69,0	41,5	47,0	33,5	34,0
25. und 75. Perzentil	37,0; 91,0	34,0; 69,0	71,5; 94,5	67,0; 102,0	36,0; 53,0	37,0; 55,0	22,0; 40,0	28,0; 40,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	18; 117	18; 117	50; 117	34; 117	29; 60	33; 69	18; 54	18; 54
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	20	22	14	15	6	7	-	-
Mittelwert (SD)	12,7 (12,1)	13,0 (18,0)	11,2 (11,1)	12,3 (18,1)	16,2 (14,6)	14,7 (18,9)	-	-
Median	10,5	13,5	9,0	12,0	15,5	14,0	-	-
25. und 75. Perzentil	5,0; 18,0	5,0; 17,0	5,0; 12,0	5,0; 17,0	7,0; 18,0	-3,0; 21,0	-	-
Min; Max	-5; 42	-37; 51	-5; 33	-37; 42	-1; 42	-7; 51	-	-
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	0,35 (-9,30; 9,99)		1,05 (-10,51; 12,62)		-1,45 (-22,36; 19,46)		NE	
P-Wert ^b	0,9427		0,8533		0,8813		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	0,02 (-0,58; 0,63)		0,07 (-0,66; 0,80)		-0,08 (-1,17; 1,01)		NE	
Selbstversorgung								
Baseline								
n	22	22	14	15	8	7	-	-
Mittelwert (SD)	20,8 (12,0)	18,4 (12,3)	27,1 (10,6)	22,3 (13,2)	9,8 (2,4)	10,1 (2,0)	-	-
Median	16,0	11,5	28,5	18,0	8,5	9,0	-	-
25. und 75. Perzentil	10,0; 33,0	9,0; 32,0	17,0; 36,0	9,0; 37,0	8,0; 11,5	9,0; 11,0	-	-
Min; Max	8; 44	8; 44	13; 44	8; 44	8; 14	8; 14	-	-
Woche 26								
n	29	31	16	15	7	8	6	8
Mittelwert (SD)	20,4 (12,3)	18,5 (12,7)	28,4 (11,2)	27,5 (13,1)	12,0 (3,3)	11,0 (2,1)	9,0 (1,5)	9,0 (0,9)
Median	16,0	11,0	29,0	25,0	11,0	10,5	8,5	9,0
25. und 75. Perzentil	9,0; 33,0	9,0; 25,0	18,5; 37,5	13,0; 43,0	9,0; 16,0	10,0; 11,0	8,0; 9,0	8,5; 9,0
Min; Max	8; 50	8; 44	15; 50	9; 44	9; 16	9; 16	8; 12	8; 11
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	21	22	14	15	7	7	-	-
Mittelwert (SD)	2,4 (2,8)	3,9 (5,7)	2,6 (3,3)	5,2 (6,2)	2,0 (1,2)	1,0 (3,1)	-	-
Median	2,0	2,0	2,0	3,0	2,0	1,0	-	-
25. und 75. Perzentil	1,0; 4,0	0,0; 6,0	1,0; 5,0	0,0; 7,0	1,0; 3,0	-1,0; 2,0	-	-
Min; Max	-5; 9	-3; 21	-5; 9	0; 21	1; 4	-3; 7	-	-
Woche 52								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	30	30	16	15	6	7	8	8
Mittelwert (SD)	22,8 (13,2)	20,1 (12,2)	32,6 (10,4)	28,1 (12,7)	13,2 (4,0)	13,1 (2,9)	10,4 (2,7)	11,3 (3,7)
Median	18,5	15,5	34,0	26,0	13,0	12,0	9,5	10,0
25. und 75. Perzentil	11,0; 35,0	10,0; 26,0	24,5; 40,0	20,0; 41,0	9,0; 16,0	10,0; 16,0	8,5; 11,5	9,5; 11,5
Min; Max	8; 50	8; 51	14; 50	9; 51	9; 19	10; 17	8; 16	8; 20
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	20	22	14	15	6	7	-	-
Mittelwert (SD)	5,6 (5,3)	4,9 (6,7)	6,4 (6,0)	5,8 (7,6)	3,7 (2,3)	3,0 (3,6)	-	-
Median	4,5	4,0	5,5	5,0	4,0	1,0	-	-
25. und 75. Perzentil	1,0; 8,0	1,0; 8,0	1,0; 8,0	1,0; 11,0	1,0; 5,0	1,0; 8,0	-	-
Min; Max	0; 21	-12; 18	0; 21	-12; 18	1; 7	-1; 8	-	-
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-0,69 (-4,47; 3,08)		-0,63 (-5,89; 4,64)		-0,67 (-4,46; 3,12)		NE	
P-Wert ^b	0,7135		0,8084		0,7060		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,11 (-0,72; 0,49)		-0,09 (-0,82; 0,64)		-0,20 (-1,29; 0,90)		NE	
Mobilität								
Baseline								
n	22	22	14	15	8	7	-	-
Mittelwert (SD)	17,9 (8,8)	16,0 (9,1)	22,8 (6,4)	19,0 (8,9)	9,4 (4,9)	9,4 (5,4)	-	-
Median	17,5	15,0	23,0	20,0	8,5	9,0	-	-
25. und 75. Perzentil	10,0; 24,0	9,0; 22,0	17,0; 27,0	9,0; 24,0	5,0; 12,5	5,0; 11,0	-	-
Min; Max	5; 33	5; 34	12; 33	5; 34	5; 18	5; 20	-	-
Woche 26								
n	29	31	16	15	7	8	6	8
Mittelwert (SD)	17,5 (8,7)	15,2 (9,5)	23,8 (6,2)	22,3 (8,6)	12,1 (2,2)	10,4 (4,2)	7,0 (1,9)	6,8 (1,8)
Median	16,0	12,0	25,0	23,0	12,0	9,5	7,0	6,5
25. und 75. Perzentil	10,0; 25,0	7,0; 23,0	20,5; 26,5	12,0; 29,0	11,0; 13,0	8,0; 12,0	5,0; 8,0	5,0; 8,5
Min; Max	5; 33	5; 34	10; 33	7; 34	9; 16	5; 19	5; 10	5; 9
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	21	22	14	15	7	7	-	-
Mittelwert (SD)	1,7 (3,3)	2,5 (5,2)	1,5 (2,9)	3,3 (4,9)	2,1 (4,3)	0,7 (5,8)	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	2,0	2,0	1,0	2,0	4,0	1,0	-	-
25. und 75. Perzentil	0,0; 4,0	0,0; 4,0	0,0; 4,0	0,0; 4,0	1,0; 4,0	0,0; 4,0	-	-
Min; Max	-7; 7	-11; 20	-5; 7	0; 20	-7; 6	-11; 8	-	-
Woche 52								
n	30	30	16	15	6	7	8	8
Mittelwert (SD)	19,2 (8,2)	18,1 (8,3)	24,9 (5,6)	22,9 (7,2)	16,2 (4,7)	17,0 (7,3)	9,9 (3,6)	10,0 (2,8)
Median	17,5	18,0	26,0	22,0	15,0	18,0	10,0	9,0
25. und 75. Perzentil	13,0; 26,0	11,0; 24,0	21,5; 29,0	18,0; 29,0	13,0; 17,0	11,0; 25,0	7,0; 12,5	9,0; 13,0
Min; Max	5; 33	5; 34	13; 33	11; 34	12; 25	7; 26	5; 15	5; 13
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	20	22	14	15	6	7	-	-
Mittelwert (SD)	3,7 (5,2)	5,0 (6,6)	2,2 (3,4)	3,9 (5,8)	7,0 (7,5)	7,6 (7,8)	-	-
Median	2,5	5,0	2,0	5,0	4,5	6,0	-	-
25. und 75. Perzentil	0,0; 6,0	1,0; 9,0	0,0; 4,0	0,0; 6,0	3,0; 11,0	2,0; 14,0	-	-
Min; Max	-4; 20	-12; 21	-4; 8	-12; 12	-1; 20	-2; 21	-	-
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	1,40 (-2,35; 5,14)		1,65 (-2,02; 5,32)		0,57 (-8,82; 9,97)		NE	
P-Wert ^b	0,4553		0,3640		0,8959		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	0,23 (-0,38; 0,83)		0,33 (-0,40; 1,06)		0,07 (-1,02; 1,16)		NE	
Kognition								
Baseline								
n	22	22	14	15	8	7	-	-
Mittelwert (SD)	19,2 (10,3)	19,4 (10,5)	24,9 (7,2)	22,5 (10,4)	9,1 (6,4)	12,7 (7,7)	-	-
Median	20,5	21,0	23,5	26,0	6,0	11,0	-	-
25. und 75. Perzentil	8,0; 24,0	7,0; 29,0	20,0; 33,0	14,0; 32,0	5,0; 12,0	6,0; 22,0	-	-
Min; Max	5; 35	5; 35	12; 35	5; 35	5; 22	5; 24	-	-
Woche 26								
n	29	31	16	15	7	8	6	8
Mittelwert (SD)	18,9 (9,9)	17,7 (10,7)	26,1 (6,4)	25,8 (9,0)	12,4 (5,7)	13,1 (5,5)	7,5 (3,4)	7,0 (2,1)
Median	20,0	14,0	24,5	27,0	11,0	10,5	6,5	7,0
25. und 75. Perzentil	10,0; 26,0	8,0; 27,0	20,5; 32,5	21,0; 34,0	8,0; 16,0	9,5; 15,5	5,0; 8,0	5,0; 8,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	5; 35	5; 35	17; 35	7; 35	6; 23	9; 25	5; 14	5; 11
Veränderung von Baseline bis Woche 26^a								
n	21	22	14	15	7	7	-	-
Mittelwert (SD)	2,1 (5,1)	2,5 (6,4)	1,9 (3,1)	3,3 (7,1)	2,7 (8,0)	0,9 (4,6)	-	-
Median	1,0	2,0	0,0	2,0	3,0	2,0	-	-
25. und 75. Perzentil	0,0; 3,0	0,0; 4,0	0,0; 2,0	0,0; 4,0	0,0; 3,0	-2,0; 5,0	-	-
Min; Max	-9; 18	-8; 26	-1; 8	-8; 26	-9; 18	-8; 5	-	-
Woche 52								
n	30	30	16	15	6	7	8	8
Mittelwert (SD)	20,9 (9,4)	20,0 (8,7)	27,6 (5,7)	25,1 (8,1)	14,2 (5,7)	16,9 (5,6)	12,6 (7,4)	13,3 (6,3)
Median	22,5	21,0	28,0	26,0	14,0	16,0	11,5	13,0
25. und 75. Perzentil	13,0; 29,0	12,0; 27,0	23,0; 33,0	21,0; 33,0	11,0; 17,0	12,0; 20,0	6,5; 16,5	8,5; 18,0
Min; Max	5; 35	5; 35	18; 35	9; 35	6; 23	10; 27	5; 27	5; 22
Veränderung von Baseline bis Woche 52^a								
n	20	22	14	15	6	7	-	-
Mittelwert (SD)	3,5 (5,3)	3,1 (6,9)	2,6 (4,0)	2,6 (5,8)	5,5 (7,6)	4,1 (9,4)	-	-
Median	2,0	3,0	0,5	3,0	6,0	4,0	-	-
25. und 75. Perzentil	0,0; 6,0	0,0; 5,0	0,0; 4,0	0,0; 4,0	1,0; 7,0	-4,0; 8,0	-	-
Min; Max	-5; 18	-13; 22	-2; 11	-13; 15	-5; 18	-6; 22	-	-
Differenz der Veränderung gegenüber Baseline (95%CI)	-0,36 (-4,23; 3,52)		0,03 (-3,77; 3,83)		-1,36 (-11,94; 9,23)		NE	
P-Wert ^b	0,8524		0,9878		0,7831		NE	
Hedges'g (95% CI) ^c	-0,06 (-0,66; 0,55)		0,01 (-0,72; 0,73)		-0,15 (-1,23; 0,95)		NE	
<p>FAS, vollständiger Analysesatz [full analysis set]; WeeFIM, Funktionale Unabhängigkeitsmessung für Kinder [Functional Independence Measure for Children]; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung; NE, nicht schätzbar.</p> <p>Der Wee-FIM wurde für Personen erhoben, die älter als 6 Monate waren. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine höheres Maß an Unabhängigkeit.</p> <p>^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline ist definiert als Tag 1 oder als Screening, wenn keine Messung am Tag 1 verfügbar ist.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Eine Effektgröße, die die standardisierte mittlere Differenz (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>Quelle: BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen_ WeeFIM vom 20. April 2023</p>								

Die Veränderung von Baseline bis Woche 52 wird in Tabelle 4-81 dargestellt. Die Ergebnisse zeigten ein ähnliches Maß an funktioneller Unabhängigkeit zwischen der Placebo- und der Vosoritid-Gruppe bei Studienbeginn und in Woche 52, wie anhand des WeeFIM-II-Mobilitätsscores (Mindestpunktzahl=5, Höchstpunktzahl=35, höhere Punktzahlen = größere Unabhängigkeit) ermittelt wurde. Im Einzelnen ergaben die Ergebnisse in Kohorte 1 einen Mittelwert (SD) von 19,0 (8,9) für die Vosoritid-Gruppe und 22,8 (6,4) für die Placebo-Gruppe. Diese Werte zeigten bis Woche 52 einen leichten Aufwärtstrend (22,9 [7,2] bzw. 24,9 [5,6]). In der Placebo- und der Vosoritid-Gruppe wurden bei Studienbeginn folgende Werte für die Unabhängigkeit bei der Selbstversorgung festgestellt (27,1 [10,6] bzw. 22,3 [13,2]; min=8, max=56, höhere Werte = größere Unabhängigkeit). Diese Werte zeigten bis Woche 52 ebenfalls einen Aufwärtstrend (32,6 [10,4] bzw. 28,1 [12,7]). Es wird nicht erwartet, dass die Kognition bei Teilnehmern mit ACH beeinträchtigt wird. Da die Altersgruppen von Kohorte 2 und Kohorte 3 (<24 Monate) außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiet liegen (Achondroplasie ≥ 2 Jahre), werden diese beiden Kohorten hier nicht einzeln beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt jeweils nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Ergebnissen für die Altersgruppe 2 bis ≤ 5 und ab 5 Jahren vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Operationalisierung
BMN 111-301	<p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Das Auftreten der UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder 4 Wochen nach der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch, falls dies später war) bewertet. In den Analysen sind UE mit Beginn oder Verschlimmerung nach Beginn der Studienmedikation eingeschlossen.</p> <p>Nach Einholung der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst, die in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen stehen.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UE nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.</p>

Zusätzlich war eine Kontaktaufnahme eines Studienmitarbeiters mit der Betreuungsperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) nach der Studienvisite in Woche 6 erforderlich, um gezielt nach Dosisverabreichung, UE und SUE zu fragen. Informationen zu allen UE und SUE sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF aufgezeichnet werden.

UE wurden während des Screenings, Tag 1, 2, 3 und 10 (± 1), in Woche 6, 13, 26, 39 und 52, sowie Woche 54/56 oder in der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch erhoben.

Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.

ACH-bezogene UE wurden anhand der PTs identifiziert, die für die ACH-bezogene Anamnese identifiziert wurden.

Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis Vosoritid oder Placebo erhalten haben.

Die Berechnungen von Relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) inklusive 95% KI wurden nachträglich für diese Dossier durchgeführt.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related)
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3)
- UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5
- UE nach SOC und PT (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- UE nach SOC und PT in ≥ 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse
- UE von Interesse; SOC-übergreifende UE-Auswertungen (präspezifiziert):

	Vorgehen
Reaktionen an der Einstichstelle	MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“
Blutdruck-Senkung	PT: Blutdruck ambulant erniedrigt, Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck orthostatisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt, Diastolische Hypotonie, Hypotonie, Orthostatische Hypotonie PT zur Identifizierung von Ereignissen, die häufig mit Hypotonie (symptomatisch) einhergehen: Fatigue, Übelkeit, Bewusstseinsverlust, verschwommenes Sehen, kalter Schweiß, Schwindel, Synkope, Präsynkope.
Änderung der Herzfrequenz	PT: Atriale Tachykardie, Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Rebound-Tachykardie, Sinustachykardie, Supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, paroxysmale Tachykardie, Ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie
Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms)	UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT

	Algorithmische Anaphylaxie-SMQ	UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit engem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang aus verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen. HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: unerwünschtes Ereignis										
<ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (präspezifiziert) nach Schweregrad (nicht schwer: Grad ≤ 2, schwer: Grad ≥ 3, schwerwiegend: SUE) 												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 600 703 645"></th> <th data-bbox="703 600 1406 645">Vorgehen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 645 703 891">Frakturen</td> <td data-bbox="703 645 1406 891">PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern * *Definition wurde gegenüber der im statistischen Analyseplan definierten aktualisiert, um alle Frakturen zu erfassen: UE mit einem MedDRA-HLT: Frakturen NEC, Gliedmaßenfrakturen, Beckenfrakturen, Schädel- und Gesichtsfrakturen, Wirbelsäulenfrakturen, Thorakalkäfigfrakturen nicht spinal.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 891 703 969">Epiphysenlösung des Femurkopfs</td> <td data-bbox="703 891 1406 969">UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 969 703 1070">Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen</td> <td data-bbox="703 969 1406 1070">UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="464 1070 1406 1120">PT: Preferred Term; UE: unerwünschtes Ereignis</td> </tr> </tbody> </table>				Vorgehen	Frakturen	PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern * *Definition wurde gegenüber der im statistischen Analyseplan definierten aktualisiert, um alle Frakturen zu erfassen: UE mit einem MedDRA-HLT: Frakturen NEC, Gliedmaßenfrakturen, Beckenfrakturen, Schädel- und Gesichtsfrakturen, Wirbelsäulenfrakturen, Thorakalkäfigfrakturen nicht spinal.	Epiphysenlösung des Femurkopfs	UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung	Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen	UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch	PT: Preferred Term; UE: unerwünschtes Ereignis	
	Vorgehen											
Frakturen	PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern * *Definition wurde gegenüber der im statistischen Analyseplan definierten aktualisiert, um alle Frakturen zu erfassen: UE mit einem MedDRA-HLT: Frakturen NEC, Gliedmaßenfrakturen, Beckenfrakturen, Schädel- und Gesichtsfrakturen, Wirbelsäulenfrakturen, Thorakalkäfigfrakturen nicht spinal.											
Epiphysenlösung des Femurkopfs	UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung											
Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen	UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch											
PT: Preferred Term; UE: unerwünschtes Ereignis												
<p>Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Sitzungen des DMC fanden nach der Rekrutierung der ersten 15 Probanden (oder 4 Monate nach Behandlung des ersten Probanden, je nachdem, was zuerst eintrat) und danach alle 6 Monate während der Studie statt. Aufgaben und Verantwortlichkeiten des DMS waren in einer DMC-Charta festgelegt.</p>												
BMN 111-206	<p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Das Auftreten von UE wird kontinuierlich ab dem Zeitpunkt bewertet, zu dem der Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat. Nach der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, werden nur SUE in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen berichtet. Nach Einholung der informierten Zustimmung und nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments beginnt die Berichterstattung über alle nicht schwerwiegenden und schwerwiegendes Ues und dauert bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments oder dem vorzeitigen Abbruch der Studie, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertet die UE nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4.0), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.</p> <p>Zusätzlich ist eine Kontaktaufnahme eines Studienmitarbeiters mit der Betreuungsperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) nach der Studienvisite in Woche 6 erforderlich, um gezielt nach Dosisverabreichung, UE und SUE zu fragen. Informationen zu allen UE und SUE sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF aufgezeichnet werden.</p> <p>UE werden während des Screenings, Tag 1, 2, 3, 8 (± 1 Tag), in Woche 6, 13, 20, 26, 39 und 52 (jeweils ± 7 Tage), sowie Woche 56 oder in der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch erhoben.</p>											

Alle UE werden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.

Grundgesamtheit für die Analyse ist die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis Vosoritid oder Placebo erhalten haben.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related)
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3)
- UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5
- UE nach SOC und PT (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- UE nach SOC und PT in ≥ 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Studienarm
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse
- UE von Interesse (präspezifizierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen) sind folgendermaßen definiert:

	Vorgehen
Reaktionen an der Einstichstelle	MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“
Blutdruck-Senkung	PT: Blutdruck ambulant erniedrigt, Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck orthostatisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt, Diastolische Hypotonie, Hypotonie, Orthostatische Hypotonie
Änderung der Herzfrequenz	PT: Atriale Tachykardie, Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Rebound-Tachykardie, Sinustachykardie, Supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, paroxysmale Tachykardie, Ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie
Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms)	UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT
Algorithmische Anaphylaxie-SMQ	UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit einem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen.
HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: unerwünschtes Ereignis	

- UE von besonderem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) sind folgendermaßen definiert:

	Vorgehen
Frakturen	PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern

Epiphysenlösung des Femurkopfs	UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung
Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen	UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch
PT: Preferred Term; UE: unerwünschtes Ereignis	
Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Die DMC-Datenüberprüfung erfolgte in regelmäßigen Abständen während der Studie (etwa alle 6 Monate oder ad hoc, falls angezeigt).	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BMN 111-301	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
BMN 111-206	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurde auf Studienebene jeweils mit „niedrig“ eingestuft (4.3.1.2.2). Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie.

In beiden Studien waren sowohl Prüfarzte als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analysen basierten auf der Sicherheits-Population, die alle Patienten der FAS-Population einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „unerwünschte Ereignisse“ wird deshalb für beide Studien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie BMN 111-301

Die mittlere Behandlungsdauer und Anzahl der ausgelassenen Dosen waren zwischen der Vosoritid- und der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die gesamte Behandlungsexposition betrug 57,99 Personenjahre in der Vosoritid-Gruppe und 60,93 Personenjahre in der Placebogruppe. In der Placebo-Gruppe verpassten die Probanden insgesamt 325 Dosen im Vergleich zu 261 verpassten Dosen in der Vosoritid-Gruppe. Die Gründe für ausgelassene Dosen umfassten Fehler des Studienzentrums (1 Dosis in der Placebogruppe und 3 Dosen in der Vosoritidgruppe), Fehler der Eltern/Betreuer (127 bzw. 106 Dosen), UE (61 bzw. 52 Dosen), und andere, einschließlich hauptsächlich administrative Gründe (z. B. Betreuer nicht verfügbar, auf Reisen usw.) (135 bzw. 94 Dosen bzw.) und fehlende Dosen (1 bzw. 6 Dosen).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT

UE Kategorie	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N = 60)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [96% KI] p-Wert
Probanden mit jeglichen UE, n (%) ^a	60 (98,4)	59 (98,3)	1,00 (0,95; 1,05) 0,9906	0,98 (0,06; 16,09) 0,9906	-0,0003 (-0,05; 0,05) 0,9906
UE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	NA	NA	NA
UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	10 (16,4)	10 (16,7)	1,02 (0,46; 2,26) 0,9677	1,02 (0,39; 2,66) 0,9677	0,0027 (-0,13; 0,14) 0,9677
UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	1 (1,7)	NA	NA	0,0167 (-0,05; 0,09) NA
UE, die zum Abbruch der Studie führten	0	0	NA	NA	NA
UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	1 (1,7)	NA	NA	0,0167 (-0,05; 0,09) NA
Probanden mit jeglichen SUE, n (%) ^a	4 (6,6)	3 (5,0)	0,76 (0,18; 3,26) 0,7147	0,75 (0,16; 3,50) 0,7145	-0,0156 (-0,10; 0,07) 0,7133
SUE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	NA	NA	NA
SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	2 (3,3)	2 (3,3)	1,02 (0,15; 6,99) 0,9866	1,02 (0,14; 7,47) 0,9866	0,0005 (-0,06; 0,06) 0,9866
SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	NA	NA	NA
SUE, die zum Abbruch der Studie führten	0	0	NA	NA	NA
SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	0	NA	NA	NA
Probanden mit jeglichen UE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft	51 (83,6)	53 (88,3)	1,06	1,48	0,0473

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

wurden, n (%) ^{a,b}			(0,91; 1,22) 0,4549	(0,52; 4,20) 0,4563	(-0,08; 0,17) 0,4528
SUE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden	0	0	NA	NA	NA
Probanden mit jeglichen UE von NCI CTCAE Grad ≥3, n (%) ^a	3 (4,9)	3 (5,0)	1,02 (0,21; 4,84) 0,9834	1,02 (0,20; 5,25) 0,9834	0,0008 (-0,08; 0,08) 0,9834
Verstorbene Probanden, n (%) ^a	0	0	NA	NA	NA
<p>CTCAE, Common terminology criteria for adverse events; RD, Risikodifferenz; NA, nicht anwendbar; NCI, National Cancer Institute; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RR, relatives Risiko; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.</p> <p>^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.1.1, Tabelle 14.3.1.1, BMN 111-301_Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023</p>					

Die meisten Studienteilnehmer hatten während der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) unabhängig von der Behandlung (60/61 [98,4%] in der Placebo- und 59/60 [98,3%] in der Vosoritid-Gruppe). Bei jeweils 10 Probanden in jeder Gruppe (16,4% in der Placebo-Gruppe und 16,7 % in der Vosoritid-Gruppe) traten UE auf, die zu einer Dosisunterbrechung führten. In der Vosoritid-Gruppe trat bei einem Probanden (1,7%) ein UE (Angst vor Injektionen) auf, das zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führte. In der Placebogruppe hat kein Proband das Studienmedikament oder die Studie aufgrund eines UE abgebrochen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in der Placebogruppe (4/61 [6,6%]) häufiger berichtet als in der Vosoritid-Gruppe (3/60 [5,0%]), was bei 2 (3,3%) Probanden in jeder Gruppe zu einer Dosisunterbrechung führte. Keine SUE wurden von den Prüfern dem Studienmedikament zugeschrieben, und keines führte zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie. In der Placebo-Gruppe wurden 5 SUE (Appendizitis, adenoide Hypertrophie, Dyspnoe, erhöhter intrakranieller Druck und Rückenmarkskompression) berichtet. In der Vosoritid-Gruppe wurden 4 SUE berichtet (Influenza, Radiusfraktur, adenoide Hypertrophie und Schlafapnoe-Syndrom). Keine SUE wurden als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet und keines führte zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie.

Die Mehrheit der in der Studie gemeldeten SUE waren Grad 1 (leicht) oder Grad 2 in beiden Gruppen (96,7% bzw. 39,3% in der Placebo-Gruppe, 96,7% bzw. 31,7% in der Vosoritid-Gruppe). Seltener wurden SUE Grad 3 berichtet (4,9% und 5,0% der Probanden in der Placebo- und Vosoritid-Gruppe). Es wurden keine Grad 4 SUE oder Todesfälle berichtet.

UE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden, wurden bei 51/61 (83,6%) Probanden in der Placebo-Gruppe und 53 (88,3%) Probanden in der Vosoritid-Gruppe berichtet, keine davon waren SUE (Grad 3 oder höher).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – RCT

NCI CTCAE Grad	Placebo (N = 61)		15 µg/kg Vosoritid (N = 60)		RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b			
Probanden mit jeglichen UE	60 (98,4)	2121 (34,8)	59 (98,3)	7345 (126,7)			
Grad 1	59 (96,7)	2059 (33,8)	58 (96,7)	7294 (125,8)	1,00 (0,94; 1,07) 0,9866	0,98 (0,13; 7,21) 0,9866	-0,0005 (-0,06; 0,06) 0,9866
Grad 2	24 (39,3)	57 (0,9)	19 (31,7)	46 (0,8)	0,80 (0,50; 1,31) 0,3804	0,71 (0,34; 1,51) 0,3784	-0,0768 (-0,25; 0,09) 0,3759
Grad 3	3 (4,9)	5 (0,1)	3 (5,0)	5 (0,1)	1,02 (0,21; 4,84) 0,9834	1,02 (0,20; 5,25) 0,9834	0,0008 (-0,08; 0,08) 0,9834
Grad > 3	0	0	0	0	NA	NA	NA

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA, nicht anwendbar; NCI, National Cancer Institute; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse [system organ class]; UE, Unerwünschtes Ereignis

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben SOC/PT/NCI CTCAE-Grades wurden nur einmal für diesen SOC/PT/NCI CTCAE-Grad gezählt.

^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit dem gleichen SOC/PT/NCI-CTCAE-Grad für einen Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen SOC/PT/NCI-CTCAE-Grad gezählt.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.4.1, Tabelle 14.3.1.2.1.1, BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023

Die Gesamtrate von SUE jeglichen Grades war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (98,4% für Placebo versus 98,3% für Vosoritid). Die Mehrzahl der Ereignisse war Grad 1 (leicht) in beiden Gruppen; 59 (96,7%) Probanden mit einer Ereignisrate von 33,8 Ereignissen pro Personengruppe in der Placebo-Gruppe und 58 (96,7%) Probanden mit einer Ereignisrate von 125,8 Ereignissen pro Personengruppe in der Vosoritid-Gruppe. Grad 2-Ereignisse (moderat) wurden bei 24 (39,3%) Probanden in der Placebo-Gruppe (0,9 Ereignisse pro Personengruppe) und 19 (31,7%) Probanden in der Vosoritid-Gruppe (31,7 Ereignisse pro Personengruppe) berichtet. Ereignisse vom Grad 3 wurden bei 3 (4,9%) Probanden in der Placebo-Gruppe (0,1 Ereignisse pro Personengruppe) und 3 (5,0%) in der Vosoritid-Gruppe (0,1 Ereignisse pro Personengruppe) berichtet.

Die häufigsten Grad 2-UE (nach höchstem NCI-CTCAE-Grad) waren Pyrexie (2 (3,3%) und 3 (5,0%) Probanden in der Placebo- bzw. Vosoritid-Gruppe), Nasopharyngitis (3 (4,9%) und 3 (5,0%)), Infektionen der oberen Atemwege (5 (8,2%) und 2 (3,3%)), Otitis media (3 (4,9%) und 0), Kopfschmerzen (3 (4,9%) und 3 (5,0%)) und Arthralgie (3 (4,9%) und 2 (3,3%)).

Die Inzidenz von UE des Grades 3 war zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen (jeweils 3 Probanden (4,9% in der Placebo-Gruppe und 5,0% in der Vosoritid-Gruppe)).

In der Vosoritid-Gruppe waren die Grad 3-Ereignisse (nach höchstem NCI-CTCAE-Grad) Influenza, Radiusfraktur und Schlafapnoe Syndrom bei jeweils 1 (1,7%) Probanden. In der Placebogruppe waren die Grad 3-Ereignisse Otitis media, Appendizitis und adenoide Hypertrophie bei jeweils 1 (1,6%) Probanden. Alle Grad 3-Ereignisse wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet und keines dieser Ereignisse führte zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments.

In beiden Behandlungsgruppen wurden keine Grad 4 UE oder Todesfälle berichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo (N = 61)		15 µg/kg Vosoritid (N = 60)		RR [95% KI]	OR [95% KI]	RD [95% KI]
	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	60,93	-	57,99	-	-	-
Probanden mit jeglichen UE	60 (98,4)	2121 (34,8)	59 (98,3)	7345 (126,7)	1,00 (0,95; 1,05) 0,9906	0,98 (0,06; 16,09) 0,9906	-0,0003 (-0,05; 0,05) 0,9906
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	50 (82,0)	1811 (29,7)	54 (90,0)	7003 (120,8)	1,10 (0,95; 1,27) 0,2057	1,98 (0,68; 5,75) 0,2093	0,0803 (-0,04; 0,20) 0,1997
Reaktion an der Injektionsstelle	29 (47,5)	229 (3,8)	44 (73,3)	2280 (39,3)	1,54 (1,14; 2,09) 0,0053	3,03 (1,42; 6,50) 0,0043	0,2579 (0,09; 0,43) 0,0026
Rötung der Injektionsstelle	40 (65,6)	1215 (19,9)	41 (68,3)	3987 (68,7)	1,04 (0,81; 1,34) 0,7470	1,13 (0,53; 2,42) 0,7470	0,0276 (-0,14; 0,20) 0,7468
Schwellung der Injektionsstelle	6 (9,8)	53 (0,9)	23 (38,3)	322 (5,6)	3,90 (1,71; 8,89) 0,0012	5,70 (2,12; 15,34) 0,0006	0,2850 (0,14; 0,43) 0,0001
Pyrexie	13 (21,3)	22 (0,4)	10 (16,7)	11 (0,2)	0,78 (0,37; 1,64) 0,5169	0,74 (0,30; 1,84) 0,5159	-0,0464 (-0,19; 0,09) 0,5139
Urtikaria an der Injektionsstelle	2 (3,3)	5 (0,1)	8 (13,3)	71 (1,2)	4,07 (0,90; 18,37) 0,0683	4,54 (0,92; 22,34) 0,0629	0,1005 (0,00; 0,20) 0,0420
Blutergüsse an der Injektionsstelle	8 (13,1)	16 (0,3)	5 (8,3)	19 (0,3)	0,64 (0,22; 1,83)	0,60 (0,19; 1,83)	-0,0478 (-0,16; 0,06)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

					0,4013	0,3994	0,3936
Blutung an der Injektionsstelle	7 (11,5)	15 (0,2)	2 (3,3)	4 (0,1)	0,29 (0,06; 1,34) 0,1134	0,27 (0,05; 1,34) 0,1079	-0,0814 (-0,17; 0,01) 0,0827
Infektionen und Infestationen	46 (75,4)	102 (1,7)	38 (63,3)	101 (1,7)	0,84 (0,66; 1,07) 0,1541	0,56 (0,26; 1,23) 0,1515	-0,1208 (-0,28; 0,04) 0,1463
Nasopharyngitis	18 (29,5)	29 (0,5)	16 (26,7)	26 (0,4)	0,90 (0,51; 1,60) 0,7284	0,87 (0,39; 1,92) 0,7282	-0,0284 (-0,19; 0,13) 0,7279
Infektion der oberen Atemwege	10 (16,4)	12 (0,2)	8 (13,3)	8 (0,1)	0,81 (0,34; 1,92) 0,6372	0,78 (0,29; 2,15) 0,6368	-0,0306 (-0,16; 0,10) 0,6357
Mittelohrentzündung	6 (9,8)	9 (0,1)	6 (10,0)	7 (0,1)	1,02 (0,35; 2,98) 0,9759	1,02 (0,31; 3,36) 0,9759	0,0016 (-0,10; 0,11) 0,9759
Influenza	3 (4,9)	3 (0,0)	6 (10,0)	8 (0,1)	2,03 (0,53; 7,76) 0,2990	2,15 (0,51; 9,02) 0,2962	0,0508 (-0,04; 0,14) 0,2858
Ohrenentzündung	6 (9,8)	6 (0,1)	6 (10,0)	8 (0,1)	1,02 (0,35; 2,98) 0,9759	1,02 (0,31; 3,36) 0,9759	0,0016 (-0,10; 0,11) 0,9759
Erkrankungen des Nervensystems	21 (34,4)	42 (0,7)	22 (36,7)	35 (0,6)	1,07 (0,66; 1,72) 0,7969	1,10 (0,52; 2,32) 0,7969	0,0224 (-0,15; 0,19) 0,7968
Kopfschmerzen	16 (26,2)	30 (0,5)	14 (23,3)	23 (0,4)	0,89 (0,48; 1,66) 0,7126	0,86 (0,37; 1,96) 0,7123	-0,0290 (-0,18; 0,12) 0,7120
Gastrointestinale Erkrankungen	24 (39,3)	47 (0,8)	20 (33,3)	46 (0,8)	0,85 (0,53; 1,36) 0,4934	0,77 (0,37; 1,62) 0,4924	-0,0601 (-0,23; 0,11) 0,4910
Erbrechen	12 (19,7)	16 (0,3)	16 (26,7)	25 (0,4)	1,36	1,48	0,0699

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

					(0,70; 2,62) 0,3650	(0,63; 3,48) 0,3631	(-0,08; 0,22) 0,3604
Durchfall	2 (3,3)	2 (0,0)	6 (10,0)	8 (0,1)	3,05 (0,64; 14,52) 0,1612	3,28 (0,63; 16,94) 0,1565	0,0672 (-0,02; 0,16) 0,1348
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	13 (21,3)	20 (0,3)	16 (26,7)	24 (0,4)	1,25 (0,66; 2,37) 0,4919	1,34 (0,58; 3,11) 0,4909	0,0536 (-0,10; 0,21) 0,4896
Arthralgie	4 (6,6)	7 (0,1)	9 (15,0)	11 (0,2)	2,29 (0,74; 7,03) 0,1485	2,51 (0,73; 8,66) 0,1440	0,0844 (-0,03; 0,19) 0,1313
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	13 (21,3)	22 (0,4)	15 (25,0)	24 (0,4)	1,17 (0,61; 2,25) 0,6311	1,23 (0,53; 2,87) 0,6308	0,0369 (-0,11; 0,19) 0,6303
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	16 (26,2)	30 (0,5)	14 (23,3)	32 (0,6)	0,89 (0,48; 1,66) 0,7126	0,86 (0,37; 1,96) 0,7123	-0,0290 (-0,18; 0,12) 0,7120
Husten	8 (13,1)	10 (0,2)	7 (11,7)	8 (0,1)	0,89 (0,34; 2,30) 0,8092	0,88 (0,30; 2,59) 0,8091	-0,0145 (-0,13; 0,10) 0,8089
Oropharyngeale Schmerzen	4 (6,6)	4 (0,1)	6 (10,0)	13 (0,2)	1,53 (0,45; 5,13) 0,4957	1,58 (0,42; 5,92) 0,4946	0,0344 (-0,06; 0,13) 0,4915
Ohr- und Labyrinthkrankungen	8 (13,1)	13 (0,2)	11 (18,3)	23 (0,4)	1,40 (0,60; 3,23) 0,4334	1,49 (0,55; 4,00) 0,4320	0,0522 (-0,08; 0,18) 0,4295
Ohrenschermerzen	3 (4,9)	3 (0,0)	6 (10,0)	11 (0,2)	2,03 (0,53; 7,76) 0,2990	2,15 (0,51; 9,02) 0,2962	0,0508 (-0,04; 0,14) 0,2858
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (13,1)	8 (0,1)	9 (15,0)	13 (0,2)	1,14 (0,47; 2,77) 0,7657	1,17 (0,42; 3,27) 0,7656	0,0189 (-0,10; 0,14) 0,7654

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Untersuchungen	3 (4,9)	3 (0,0)	8 (13,3)	30 (0,5)	2,71 (0,76; 9,73) 0,1262	2,97 (0,75; 11,81) 0,1212	0,0842 (-0,02; 0,19) 0,1049
Blutdruck gesunken	3 (4,9)	3 (0,0)	7 (11,7)	10 (0,2)	2,37 (0,64; 8,75) 0,1944	2,55 (0,63; 10,38) 0,1903	0,0675 (-0,03; 0,17) 0,1757
Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung	8 (13,1)	8 (0,1)	3 (5,0)	3 (0,1)	0,38 (0,11; 1,37) 0,1392	0,35 (0,09; 1,38) 0,1342	-0,0811 (-0,18; 0,02) 0,1156
Vitamin D-Mangel	7 (11,5)	7 (0,1)	3 (5,0)	3 (0,1)	0,44 (0,12; 1,61) 0,2120	0,41 (0,10; 1,65) 0,2079	-0,0648 (-0,16; 0,03) 0,1914

NA, nicht anwendbar; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SOC, Systemorgankasse [system organ class]; UE, Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Unerwünschte Ereignisse wurden mit der MedDRA-Version [mehrfach] kodiert und nach dem Schweregrad mit der NCI CTCAE-Version 4.0 eingestuft.

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.

^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.1.1, Tabelle 14.3.1.2.3, BMN 111-301 _ Zusätzliche Analysen _ AE vom 20. April bis 05. Mai 2023

Die Rangfolge der häufigsten Systemorganklassen (SOC) ist in beiden Gruppen ähnlich: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle war die häufigste SOC (54/60 [90,0%] Probanden in der Vosoritid-Gruppe versus 50/61 [82,0%] unter Placebo), gefolgt von Infektionen und Infestation (38/60 [63,3%] versus 46/61 [75,4%]), Erkrankungen des Nervensystems (22/60 [36,7%] versus 21/61 [34,4%]), und Magen-Darm-Erkrankungen (20/60 [33,3%] versus 24/61 [39,3%]).

Es gab höhere Ereignisraten in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Verabreichungsstelle (120,8 SUE/Personenjahr unter Vosoritid versus 29,7 SUE/Personenjahr unter Placebo), was auf die Inzidenz von SUE im Zusammenhang mit Reaktionen an der Einstichstelle zurückzuführen ist.

Eine höhere Inzidenz in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo wurde für folgende SOCs beobachtet: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle (90,0% versus 82,0%), Erkrankungen des Nervensystems (36,7% versus 34,4%), Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (26,7% versus 21,3%), Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen (25,0% versus 21,3%), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Erkrankungen (18,3% versus 13,1%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (15,0% versus 13,1%), und Untersuchungen (13,3% versus 4,9%). Reaktionen und Schwellungen an der Injektionsstelle traten in der Vosoritidgruppe signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe.

Eine höhere Inzidenz in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Vosoritid-Gruppe wurde für folgende SOCs berichtet: Infektionen und Infestation (75,4% versus 63,3%), gastrointestinale Erkrankungen (39,3% versus 33,3%), Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalerkrankungen (26,2% versus 23,3%) und Stoffwechselstörungen (13,1% versus 5,0%).

Die häufigsten UE nach Preferred Term (PT) mit >20% der Probanden in einer der Behandlungsgruppen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (73,3% für Vosoritid versus 47,5% für Placebo), Erytheme an der Injektionsstelle (68,3% versus 65,6%) und Schwellungen an der Injektionsstelle (38,3% versus 9,8%), Nasopharyngitis (26,7% versus 29,5%), Erbrechen (26,7% vs. 19,7%), Kopfschmerzen (23,3% vs. 26,2%) und Pyrexie (16,7% vs. 21,3%).

In der Vosoritid-Gruppe gab es eine höhere Inzidenz von Erythemen an der Injektionsstelle (68,7 Ereignisse pro Personenjahr), Reaktionen an der Injektionsstelle (39,3 Ereignisse pro Personenjahr) und Schwellungen an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle (5,6 Ereignisse pro Personenjahr) im Vergleich zu Placebo.

In der Placebo-Gruppe waren die UE mit der größten Inzidenz Erythem an der Injektionsstelle (19,9 Ereignisse pro Personenjahr) und Reaktion an der Injektionsstelle (3,8 Ereignisse pro Personenjahr), ähnlich wie in der Vosoritid Gruppe.

Die übrigen UE hatten Ereignisraten von <2 Ereignissen pro Personenjahr.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-301, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo (N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N=60)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
	Inzidenz n (%) ^a	Inzidenz n (%) ^a			
Probanden mit jeglichen UE	60 (98,4)	59 (98,3)	1,00 (0,95; 1,05) 0,9906	0,98 (0,06; 16,09) 0,9906	-0,0003 (-0,05; 0,05) 0,9906
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	50 (82,0)	54 (90,0)	1,10 (0,95; 1,27) 0,2057	1,98 (0,68; 5,75) 0,2093	0,0803 (-0,04; 0,20) 0,1997
Reaktionen an der Injektionsstelle	29 (47,5)	44 (73,3)	1,54 (1,14; 2,09) 0,0053	3,03 (1,42; 6,50) 0,0043	0,2579 (0,09; 0,43) 0,0026
Rötung an der Injektionsstelle	40 (65,6)	41 (68,3)	1,04 (0,81; 1,34) 0,7470	1,13 (0,53; 2,42) 0,7470	0,0276 (-0,14; 0,20) 0,7468
Schwellung an der Injektionsstelle	6 (9,8)	23 (38,3)	3,90 (1,71; 8,89) 0,0012	5,70 (2,12; 15,34) 0,0006	0,2850 (0,14; 0,43) 0,0001
Pyrexie	13 (21,3)	10 (16,7)	0,78 (0,37; 1,64) 0,5169	0,74 (0,30; 1,84) 0,5159	-0,0464 (-0,19; 0,09) 0,5139
Infektionen und Infestationen	46 (75,4)	38 (63,3)	0,84 (0,66; 1,07) 0,1541	0,56 (0,26; 1,23) 0,1515	-0,1208 (-0,28; 0,04) 0,1463
Nasopharyngitis	18 (29,5)	16 (26,7)	0,90 (0,51; 1,60) 0,7284	0,87 (0,39; 1,92) 0,7282	-0,0284 (-0,19; 0,13) 0,7279
Infektion der oberen Atemwege	10 (16,4)	8 (13,3)	0,81 (0,34; 1,92) 0,6372	0,78 (0,29; 2,15) 0,6368	-0,0306 (-0,16; 0,10) 0,6357

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erkrankungen des Nervensystems	21 (34,4)	22 (36,7)	1,07 (0,66; 1,72) 0,7969	1,10 (0,52; 2,32) 0,7969	0,0224 (-0,15; 0,19) 0,7968
Kopfschmerzen	16 (26,2)	14 (23,3)	0,89 (0,48; 1,66) 0,7126	0,86 (0,37; 1,96) 0,7123	-0,0290 (-0,18; 0,12) 0,7120
Gastrointestinale Erkrankungen	24 (39,3)	20 (33,3)	0,85 (0,53; 1,36) 0,4934	0,77 (0,37; 1,62) 0,4923	-0,0601 (-0,23; 0,11) 0,4910
Erbrechen	12 (19,7)	16 (26,7)	1,36 (0,70; 2,62) 0,3650	1,48 (0,63; 3,48) 0,3631	0,0699 (-0,08; 0,22) 0,3604
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	13 (21,3)	16 (26,7)	1,25 (0,66; 2,37) 0,4919	1,34 (0,58; 3,11) 0,4909	0,0536 (-0,10; 0,21) 0,4896
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	13 (21,3)	15 (25,0)	1,17 (0,61; 2,25) 0,6311	1,23 (0,53; 2,87) 0,6308	0,0369 (-0,11; 0,19) 0,6303
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	16 (26,2)	14 (23,3)	0,89 (0,48; 1,66) 0,7126	0,86 (0,37; 1,96) 0,7123	-0,0290 (-0,18; 0,12) 0,7120
Ohr- und Labyrinthkrankungen	8 (13,1)	11 (18,3)	1,40 (0,60; 3,23) 0,4334	1,49 (0,55; 4,00) 0,4320	0,0522 (-0,08; 0,18) 0,4295

n, Anzahl der Probanden; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; UE, Unerwünschtes Ereignis
 Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach Absetzen des Medikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Unerwünschte Ereignisse wurden mit der MedDRA-Version [mehrfach] kodiert und nach dem Schweregrad mit der NCI CTCAE-Version 4.0 eingestuft.
^aDie Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.
 Quelle: BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023

Unerwünschte Ereignisse die bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 Studienteilnehmer auftraten sind in Tabelle 4-87 dargestellt. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle waren die häufigsten UE nach SOC für beide Gruppen (Placebogruppe: 82%; Vosoritidgruppe: 90%). In der Vosoritidgruppe waren Reaktionen an der Injektionsstelle der häufigste PT (73,3%), während in der Placebogruppe Rötungen an der Injektionsstelle am häufigsten auftraten (65,6%). Infektionen und Infestationen traten am zweithäufigsten als SOC auf (Placebogruppe: 75,4%; Vosoritidgruppe: 63,3%).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Studie BMN 111-301, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT

UE Kategorie	Placebo(N=61)	15 µg/kg Vosoritid (N = 60)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [96% KI] p-Wert
Reaktionen an der Injektionsstelle	50 (82,0)	51 (85,0)	1,04 (0,88; 1,22) 0,6534	1,25 (0,48; 3,27) 0,6538	0,0303 (-0,10; 0,16) 0,6529
Blutdruckabfall	3 (4,9)	8 (13,3)	2,71 (0,76; 9,73) 0,1262	2,97 (0,75; 11,81) 0,1212	0,0842 (-0,02; 0,19) 0,1049
Änderung der Herzfrequenz	0	0	NA	NA	NA
Hypersensitivität (enger Umfang)	7 (11,5)	16 (26,7)	2,32 (1,03; 5,24) 0,0422	2,81 (1,06; 7,42) 0,0378	0,1519 (0,01; 0,29) 0,0304
Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen	0	0	NA	NA	NA
Epiphysenlösung des Femurkopfs	0	0	NA	NA	NA
Frakturen	0	1 (1,7)	NA	NA	0,0167 (-0,05; 0,09) NA
Algorithmische Anaphylaxie SMQ	0	0	NA	NA	NA

CTCAE, Common terminology criteria for adverse events; RD, Risikodifferenz; NA, nicht anwendbar; NCI, National Cancer Institute; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RR, relatives Risiko; SMQ, Standardised MedDRA Query; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.

^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfarzt beurteilt.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.1.1, Tabelle 14.3.1.1, BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse (AESI) der Studie BMN 111-301 nach CTCAE-Grad (Sicherheitspopulation) – RCT

UE Kategorie	Placebo (N = 61)	15 µg/kg Vosoritid (N = 60)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [95% KI] p-Wert
Probanden mit jeglichen UE von Interesse/besonderem Interesse (%) ^a					
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Grad 1	50 (82,0)	51 (85,0)	1,04 (0,88; 1,22) 0,6534	1,25 (0,48; 3,27) 0,6538	0,0303 (-0,10; 0,16) 0,6529
Grad 2	0	2 (3,3)	NA	NA	0,0333 (-0,03; 0,12) NA
Blutdruckabfall ^b					
Grad 1	3 (4,9)	8 (13,3)	2,71 (0,76; 9,73) 0,1262	2,97 (0,75; 11,81) 0,1212	0,0842 (-0,02; 0,19) 0,1049
Änderung der Herzfrequenz	0	0	NA	NA	NA
Hypersensitivität (SMQ Enge Begriffe)					
Grad 1	7 (11,5)	15 (25,0)	2,18 (0,96; 4,96) 0,0638	2,57 (0,96; 6,85) 0,0590	0,1352 (0,00; 0,27) 0,0507
Grad 2	0	1 (1,7)	NA	NA	0,0167 (-0,05; 0,09) NA
Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen	0	0	NA	NA	NA
Epiphysenlösung des Femurkopfs	0	0	NA	NA	NA
Frakturen					
Grad 3	0	1 (1,7)	NA	NA	0,0167 (-0,05; 0,09)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

					NA
Algorithmische Anaphylaxe (SMQ)	0	0	NA	NA	NA
<p>NA, nicht anwendbar; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SMQ, Standard MedDRA Query; UE, Unerwünschtes Ereignis</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.</p> <p>^b Enthaltene PTs für Blutdruckabfall, Blutdruck ambulant gesunken, Blutdruck gesunken, Blutdruck diastolisch gesunken, Blutdruck orthostatisch gesunken, Blutdruck systolisch gesunken, Blutdruck systolisch inspiratorisch gesunken, diastolische Hypotonie, Hypotonie und orthostatische Hypotonie. Hinweis: Tabelle 14.3.1.1 listet dies als "Hypotension".</p> <p>Bei 2 Probanden traten sowohl Ereignisse des Grades 1 als auch des Grades 2 der "Reaktion an der Injektionsstelle UE" auf.</p> <p>Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.1.1, Tabelle 14.3.1.1, BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023</p>					

Zu den während der Studie gemeldeten UE von Interesse gehörten Reaktionen an der Einstichstelle (50 [82,0%] Probanden in der Placebo-Gruppe und 51 [85,0%] Probanden in der Vosoritid-Gruppe), Blutdruckabfälle (3 [4,9%] und 8 [13,3%]), und Hypersensitivität (7 [11,5%] und 16 [26,7%]). Änderung der Herzfrequenz wurde in keiner der Behandlungsgruppen berichtet.

Zu den UE von besonderem Interesse gehörten Frakturen (0 in der Placebo-Gruppe und 1 [1,7%] in der Vosoritid-Gruppe). Epiphysenlösung des Femurkopfs sowie Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen wurde in keiner der Behandlungsgruppen berichtet.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Reaktionen an der Einstichstelle (Sicherheitspopulation) – RCT

Bevorzugter Begriff	Placebo (N = 61)		15 µg/kg Vosoritid (N = 60)	
	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	60,93	-	57,99
Probanden mit jeglichem Symptom einer Reaktion an der Injektionsstelle	50 (82,0)	2032 (33,4)	51 (85,0)	9286 (160,1)
Erythem an der Injektionsstelle	42 (68,9)	1403 (23,0)	45 (75,0)	6065 (104,6)
Schwellung der Injektionsstelle	18 (29,5)	134 (2,2)	32 (53,3)	1572 (27,1)
Reaktion an der Injektionsstelle	6 (9,8)	14 (0,2)	19 (31,7)	438 (7,6)
Urtikaria an der Injektionsstelle	6 (9,8)	56 (0,9)	15 (25,0)	443 (7,6)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	15 (24,6)	27 (0,4)	9 (15,0)	32 (0,6)
Masse an der Injektionsstelle	2 (3,3)	2 (0,0)	8 (13,3)	176 (3,0)
Juckreiz an der Injektionsstelle	6 (9,8)	154 (2,5)	7 (11,7)	340 (5,9)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	0	0	6 (10,0)	8 (0,1)
Schmerzen an der Injektionsstelle	9 (14,8)	166 (2,7)	5 (8,3)	150 (2,6)
Blutung an der Injektionsstelle	12 (19,7)	30 (0,5)	3 (5,0)	10 (0,2)
Verhärtung der Injektionsstelle	0	0	3 (5,0)	7 (0,1)
Entzündung der Injektionsstelle	1 (1,6)	22 (0,4)	3 (5,0)	6 (0,1)
Bläschen an der Injektionsstelle	3 (4,9)	15 (0,2)	3 (5,0)	31 (0,5)
Verfärbung der Injektionsstelle	4 (6,6)	5 (0,1)	2 (3,3)	4 (0,1)
Unbehagen an der Injektionsstelle	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)
Hämatom an der Injektionsstelle	1 (1,6)	3 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,0)
Ödem an der Injektionsstelle	1 (1,6)	1 (0,0)	1 (1,7)	2 (0,0)
PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; UE, Unerwünschtes Ereignis				
^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt.				
^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.				
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.5.1.1, Tabelle 14.3.1.7.8.				

Eine ähnliche Anzahl von Probanden in beiden Gruppen hatten eine Reaktion an der Injektionsstelle, jedoch war die Anzahl der Ereignisse pro Proband in der Vosoritid-Gruppe größer: 50/61 (82,0%) Probanden hatten 2032 Ereignisse in der Placebogruppe, während 51/60 (85,0 %) Probanden in der Vosoritid-Gruppe 9286 Ereignisse hatten.

Die häufigsten Symptome in der Vosoritid-Gruppe waren Erytheme an der Injektionsstelle, Schwellungen an der Injektionsstelle und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Alle Ereignisse waren vorübergehend, nicht schwerwiegend und die meisten klangen ohne medizinische Intervention ab. Die mittlere (SD) Dauer der Ereignisse lag bei 92,1 (623,5) Minuten in der Vosoritid-Gruppe (Median 35 Minuten) und 117,4 (823,9) Minuten in der Placebo-Gruppe (Median 24 Minuten),

Bei der Mehrzahl der Ereignisse (99,8% unter Vosoritid und 100% unter Placebo) wurde die Dosis nicht unterbrochen. Kein Proband brach die Behandlung aufgrund von Ereignissen an der Injektionsstelle ab. Nur ein Proband (in der Vosoritid-Gruppe) benötigte eine Begleitmedikation für drei Ereignisse (Diphenhydramin, Hydrochlorid, Cetirizinhydrochlorid und Zinkoxid). Alle Reaktionen waren CTCAE Grad 1 (leicht) mit Ausnahme von 5 Ereignissen bei 2 Probanden mit Grad 2. Es wurden keine Ereignisse vom Grad 3 oder höher berichtet.

Die Mehrzahl der Ereignisse klang innerhalb von < 24 Stunden ab. Es gab insgesamt 35 Ereignisse in der Vosoritid-Gruppe und 23 in der Placebo-Gruppe, die >24 Stunden andauerten. Zu den Ereignissen, die >24 Stunden andauerten, gehörten Reaktionen an der Injektionsstelle (15 Ereignisse in der Vosoritidgruppe und 6 Ereignisse in der Placebogruppe), Blutergüsse an der Injektionsstelle (15 bzw. 10 Ereignisse), Erytheme an der Injektionsstelle (4 Ereignisse in beiden Gruppen), Schwellungen an der Injektionsstelle (1 Ereignis in der Vosoritid-Gruppe), Verfärbung der Injektionsstelle (2 Ereignisse in der Placebogruppe) und Blutungen an der Injektionsstelle (1 Ereignis in der Placebogruppe).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Blutdrucksenkung (Sicherheitspopulation) – RCT

Bevorzugter Begriff	Placebo (N = 61)		15 µg/kg Vosoritid (N = 60)	
	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	60,93	-	57,99
Probanden mit jeglicher Art von Blutdruckabfall UE^c	3 (4,9)	3 (0,0)	8 (13,3)	11 (0,2)
Blutdruck gesunken	3 (4,9)	3 (0,0)	7 (11,7)	10 (0,2)
Hypotonie	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)
PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; UE, Unerwünschtes Ereignis				

a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt.

B Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.

C Eingeschlossene PTs für Blutdrucksabfall: blood pressure ambulatory decreased, blood pressure decreased, blood pressure diastolic decreased, blood pressure orthostatic decreased, blood pressure systolic decreased, blood pressure systolic inspiratory decreased, diastolic hypotension, hypotension, and orthostatic hypotension. Hinweis: In Tabelle 14.3.1.7.2 wird dies als „Hypotension“ aufgeführt.

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.5.2.1, Tabelle 14.3.1.7.2.

Aufgrund der biologischen Effekte von CNP (natriuretisches Peptid vom C-Typ) auf den Gefäßtonus wurden Blutdruck und Pulsfrequenz häufig überwacht; während der ersten Studienvsiste, während der ersten drei Behandlungstage zwei Stunden lang nach der Einnahme und bei den folgenden Visiten eine Stunde lang. Die Prüfer berichteten nach eigenem klinischem Ermessen alle mit Blutdruckabfall zusammenhängenden UE unter Verwendung von NCI CTCAE, die keine numerischen Werte für den Blutdruckabfall vorgeben, die als UE qualifizieren würden.

Nur 2 PTs (Blutdruck gesunken und Hypotension) wurden abgerufen und umfassten insgesamt 11 Ereignisse von Blutdruckabfall bei 8 (13,3%) Probanden in der Vosoritid-Gruppe gegenüber 3 Ereignissen bei 3 (4,9%) Probanden in der Placebogruppe. Die Ereignisse waren alle asymptomatisch, mit Ausnahme eines Ereignisses, bei dem ein Blutdruckabfall mit den Symptomen Schwindel, Blässe und Übelkeit/Erbrechen verbunden war, die in der Vosoritid-Gruppe auftraten und ohne medizinische Intervention abklangen.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse der Studie BMN 111-301: Hypersensitivität (Sicherheitspopulation) – RCT

Bevorzugter Begriff	Placebo (N = 61)		15 µg/kg Vosoritid (N = 60)	
	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (rate) ^b
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	60,93	-	57,99
Probanden mit jeglicher Überempfindlichkeit (SMQ enge Begriffe)	7 (11,5)	13 (0,2)	16 (26,7)	81 (1,4)
Urtikaria an der Injektionsstelle	2 (3,3)	5 (0,1)	8 (13,3)	71 (1,2)
Hautausschlag an der Injektionsstelle	0	0	3 (5,0)	5 (0,1)
Allergische Dermatitis	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)
Medikamentenausbruch	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)
Schwellung der Lippen	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)
Ausschlag	1 (1,6)	1 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,0)
Juckender Ausschlag	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)
Atopische Dermatitis	1 (1,6)	1 (0,0)	0	0
Kontakt-Dermatitis	1 (1,6)	1 (0,0)	0	0
Überempfindlichkeit	1 (1,6)	4 (0,1)	0	0
Allergische Rhinitis	1 (1,6)	1 (0,0)	0	0

PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; SMQ, Standardised MedDRA query; UE, Unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardised MedDRA query

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt.

^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Tabelle 11.2.3.5.3.1, Tabelle 14.3.1.7.4.

Die Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen war in der Vosoritid-Gruppe höher (16/60 [26,7%] Probanden) im Vergleich zu Placebo (7/61 [11,5%] Probanden). Dies war bedingt durch eine höhere Anzahl von Ereignissen von Urtikaria an der Injektionsstelle in der Vosoritid-Gruppe. Mit Ausnahme von 2 Ereignissen von Urtikaria an der Injektionsstelle bei einem Probanden mit Vosoritid, waren alle anderen Hypersensitivitätsreaktionen vom Schweregrad 1 (leicht). Während der Studie wurden keine Ereignisse des Grades 3 oder höher berichtet und bei keinem Probanden traten Ereignisse auf, die die NIAID/FAAN (National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) and the Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN)-Kriterine für Anaphylaxie erfüllten.

Der häufigste PT unter Überempfindlichkeit (SMQ enge Begriffe) war Urtikaria an der Injektionsstelle (8 [13,3%] Probanden mit 71 Ereignissen in der Vosoritid-Gruppe und 2 [3,3%] Probanden mit 5 Ereignissen in der Placebogruppe), gefolgt von Hautausschlag an der Injektionsstelle (3 [5,0%] Probanden mit 5 Ereignissen in der Vosoritid-Gruppe).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT

UE Kategorie	Placebo (N=32)	Vosoritid (N = 43)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [96% KI] p-Wert
Probanden mit jeglichen UE, n (%)^a	32 (100,0)	43 (100,0)	NA	NA	NA
UE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	NA	NA	NA
UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	15 (46,9)	14 (32,6)	0,69 (0,39; 1,22) 0,2075	0,55 (0,21; 1,40) 0,2100	-0,1432 (-0,37; 0,08) 0,2073
UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	NA	NA	NA
UE, die zum Abbruch der Studie führten	0	1 (2,3)	NA	NA	0,0233 (-0,09; 0,12) NA
UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	1 (2,3)	NA	NA	0,0233 (-0,09; 0,12) NA
Probanden mit jeglichen SUE, n (%)^a	6 (18,8)	3 (7,0)	0,37 (0,10; 1,38) 0,1386	0,33 (0,07; 1,42) 0,1343	-0,1177 (-0,27; 0,04) 0,1371
SUE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	NA	NA	NA
SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	5 (15,6)	1 (2,3)	0,15 (0,02; 1,21) 0,0751	0,13 (0,01; 1,16) 0,0677	-0,1330 (-0,27; 0,00) 0,0511
SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	NA	NA	NA
SUE, die zum Abbruch der Studie führten	0	1 (2,3)	NA	NA	0,0233 (-0,09; 0,12) NA
SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	1 (2,3)	NA	NA	0,0233 (-0,09; 0,12) NA
Probanden mit jeglichen UE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden, n (%)^{a,b}	17 (53,1)	37 (86,0)	1,62 (1,14; 2,29) 0,0065	5,44 (1,80; 16,47) 0,0027	0,3292 (0,13; 0,53) 0,0014
SUE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden	0	0	NA	NA	NA
Probanden mit jeglichen UE von NCI CTCAE Grad ≥ 3, n (%)^a	3 (9,4)	2 (4,7)	0,50 (0,09; 2,80) 0,4271	0,47 (0,07; 3,00) 0,4261	-0,0472 (-0,17; 0,07) 0,4366
Verstorbene Probanden, n (%)^a	0	1 (2,3)	NA	NA	0,0233 (-0,09; 0,12)

					NA
CTCAE, Common terminology criteria for adverse events; NA, nicht anwendbar; NCI, National Cancer Institute; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis					
^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.					
^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfarzt beurteilt.					
Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 11.2.1.1, BMN 111-206_Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023					

Alle Teilnehmer der Sicherheitspopulation hatten während der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-93). Die meisten UE waren vom Schweregrad 1 (leicht) oder 2 (mittelschwer). UE mit einem NCI CTCAE Grad ≥ 3 , traten häufiger bei den Placebo- als bei den Vosoritid-behandelten Teilnehmern auf (Placebogruppe: 3 (9,4%); Vosoritidgruppe: 2 (4,7%).

Drei (7%) Teilnehmer in der Vosoritid-Gruppe und 6 (18,8%) Teilnehmer in der Placebo-Gruppe meldeten SUE (Vosoritidgruppe: verringerte Sauerstoffsättigung, Bronchiolitis durch das Respiratorische Synzytial-Virus und plötzlicher Kindstod sowie Lungenentzündung; Placebo: Petit-Mal-Epilepsie, Autismus-Spektrum-Störung, Gastroenteritis, Erbrechen und Parainfluenza-Virusinfektion, Atemnot, Schädelbruch und Otitis media). Bei einem Teilnehmer, der ausschließlich Vosoritid einnahm, trat vor Beginn der Studienbehandlung Dyspnoe als SUE auf. Keine der SUE wurden als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet.

Bei einem 1-jährigen männlichen Teilnehmer mit vorbestehender Atemwegserkrankung kam es zu einem tödlichen Atemstillstand, der als plötzlicher Kindstod gemeldet wurde (Kohorte 3, [Vosoritid]; auch als SUE bewertet, die zum Abbruch der Behandlung führte). Der Tod wurde nicht auf die Studienbehandlung zurückführend eingestuft.

Insgesamt meldeten 37/43 (86,0%) Teilnehmer in der Vosoritid-Gruppe und 17/32 (53,1%) Teilnehmer in der Placebo-Gruppe UE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden. Keine dieser UE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden waren schwerwiegend und die meisten waren Reaktionen an der Injektionsstelle.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, nach Schweregrad (NCI-CTCAE-Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – RCT

NCI CTCAE Grad	Placebo (N=32)	Vosoritid (N = 43)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [96% KI] p-Wert
Probanden mit jeglichen UE					
Grad 1	32 (100,0)	43 (100,0)	NA	NA	NA
Grad 2	23 (71,9)	23 (53,5)	0,74 (0,52; 1,06) 0,1010	0,45 (0,17; 1,19) 0,1089	-0,1839 (-0,40; 0,03) 0,0947

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Grad 3	3 (9,4)	2 (4,7)	0,50 (0,09; 2,80) 0,4271	0,47 (0,07; 3,00) 0,4261	-0,0472 (-0,17; 0,07) 0,4366
Grad 4	0	0	NA	NA	NA
Grad 5	0	1 (2,3)	NA	NA	0,0233 (-0,09; 0,12) NA
<p>CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA, nicht anwendbar; NCI, National Cancer Institute; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; PT, Bevorzugter Begriff [preferred term]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse [system organ class]; UE, Unerwünschtes Ereignis</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE desselben SOC/PT/NCI CTCAE-Grades wurden nur einmal für diesen SOC/PT/NCI CTCAE-Grad gezählt.</p> <p>^b Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit dem gleichen SOC/PT/NCI-CTCAE-Grad für einen Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen SOC/PT/NCI-CTCAE-Grad gezählt.</p> <p>Quelle: BMN 111-206 Zusätzliche Analysen AE vom 20. April bis 05. Mai 2023</p>					

Die meisten in der Studie gemeldeten UE waren Grad 1 (100,0 % sowohl in der Vosoritid- als auch in der Placebogruppe) oder Grad 2 (53,5 % in der Vosoritid- und 71,9 % in der Placebogruppe). UE des Grades ≥ 3 wurden bei 4,7 % der Teilnehmer in der Vosoritid- und bei 9,4 % der Teilnehmer in der Placebogruppe gemeldet (Tabelle 4-94). Alle UE des Grades ≥ 3 sowohl in der Behandlungs- als auch in der Placebogruppe wurden nur in Kohorte 3 gemeldet. Keine davon wurde als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen. Stattdessen spiegelten sie häufige den natürlichen Verlauf der Erkrankungen wider, wie er insbesondere bei jüngeren Kindern mit ACH beobachtet wird. Bei einem Teilnehmer (Kohorte 3 [randomisiertes Vosoritid]) wurde ein tödliches UE des Grades 5 (plötzlicher Kindstod) gemeldet, der als nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurde.

Insgesamt wurden sechs von sieben UE des Grades 3 als schwerwiegend eingestuft: Bronchiolitis durch Respiratory-Syncytial-Virus, Erbrechen, Parainfluenza-Virus-Infektion, Atemnot, Schädelfraktur und Otitis media, und ein UE des Grades 3 mit Kyphose war nicht schwerwiegend. Keine der UE des Grades ≥ 3 wurde als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo (N=32)	Vosoritid (N = 43)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [96% KI] p-Wert
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre					
Probanden mit jeglichen UE	32 (100,0)	43 (100,0)	NA	NA	NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	24 (75,0)	38 (88,4)	1,18 (0,94; 1,48)	2,53 (0,74; 8,66)	0,1337 (-0,04; 0,31)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			0,1576	0,1381	0,1409
Reaktion an der Injektionsstelle	13 (40,6)	34 (79,1)	1,95 (1,25; 3,04) 0,0034	5,52 (1,99; 15,29) 0,0010	0,3844 (0,18; 0,59) 0,0003
Rötung der Injektionsstelle	13 (40,6)	33 (76,7)	1,89 (1,20; 2,96) 0,0056	4,82 (1,78; 13,10) 0,0020	0,3612 (0,15; 0,57) 0,0008
Schwellung der Injektionsstelle	2 (6,3)	8 (18,6)	2,98 (0,68; 13,08) 0,1487	3,43 (0,68; 17,40) 0,1371	0,1235 (-0,02; 0,27) 0,0913
Pyrexie	19 (59,4)	16 (37,2)	0,63 (0,39; 1,02) 0,0577	0,41 (0,16; 1,04) 0,0593	-0,2217 (-0,44; 0,00) 0,0516
Urtikaria an der Injektionsstelle	1 (3,1)	6 (14,0)	4,47 (0,57; 35,28) 0,1559	5,03 (0,57; 44,03) 0,1447	0,1083 (-0,01; 0,23) 0,0766
Blutergüsse an der Injektionsstelle	6 (18,8)	5 (11,6)	0,62 (0,21; 1,85) 0,3925	0,57 (0,16; 2,07) 0,3924	-0,0712 (-0,24; 0,09) 0,3996
Verhärtung an der Injektionsstelle	0	5 (11,6)	NA	NA	0,1163 (0,00; 0,25) NA
Infektionen und Infestationen					
	30 (93,8)	37 (86,0)	0,92 (0,79; 1,07) 0,2625	0,41 (0,08; 2,19) 0,2972	-0,0770 (-0,21; 0,06) 0,2572
Nasopharyngitis	9 (28,1)	12 (27,9)	0,99 (0,48; 2,07) 0,9834	0,99 (0,36; 2,74) 0,9834	-0,0022 (-0,21; 0,20) 0,9834
Infektion der oberen Atemwege	11 (34,4)	16 (37,2)	1,08 (0,58; 2,00) 0,8011	1,13 (0,43; 2,94) 0,8004	0,0283 (-0,19; 0,25) 0,7997
Mittelohrentzündung	6 (18,8)	6 (14,0)	0,74 (0,26; 2,09) 0,5758	0,70 (0,20; 2,42) 0,5764	-0,0480 (-0,22; 0,12) 0,5810
Influenza	4 (12,5)	8 (18,6)	1,49 (0,49; 4,51) 0,4824	1,60 (0,44; 5,87) 0,4782	0,0610 (-0,10; 0,22) 0,4637
Ohrenentzündung	6 (18,8)	8 (18,6)	0,99 (0,38; 2,58) 0,9873	0,99 (0,31; 3,20) 0,9873	-0,0015 (-0,18; 0,18) 0,9873
Bindehautentzündung	6 (18,8)	6 (14,0)	0,74 (0,26; 2,09) 0,5758	0,70 (0,20; 2,42) 0,5764	-0,0480 (-0,22; 0,12) 0,5810
Gastroenteritis	5 (15,6)	3 (7,0)	0,45 (0,12; 1,73) 0,2439	0,41 (0,09; 1,84) 0,2414	-0,0865 (-0,23; 0,06) 0,2490
Erkrankungen des Nervensystems					
	8 (25,0)	4 (9,3)	0,37 (0,12; 1,13)	0,31 (0,08; 1,13)	-0,1570 (-0,33; 0,02)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			0,0808	0,0764	0,0759
Kopfschmerzen	4 (12,5)	0	0 (0,00; 0,85) NA	0 (0,00; 0,79) NA	-0,1250 (-0,29; -0,02) NA
Erkrankungen des Immunsystems	2 (6,3)	5 (11,6)	1,86 (0,39; 8,98) 0,4397	1,97 (0,36; 10,89) 0,4353	0,0538 (-0,07; 0,18) 0,4078
Gastrointestinale Erkrankungen	26 (81,3)	25 (58,1)	0,72 (0,53; 0,97) 0,0306	0,32 (0,11; 0,94) 0,0380	-0,2311 (-0,43; -0,03) 0,0236
Erbrechen	17 (53,1)	11 (25,6)	0,48 (0,26; 0,88) 0,0179	0,30 (0,11; 0,80) 0,0165	-0,2754 (-0,49; -0,06) 0,0127
Durchfall	7 (21,9)	8 (18,6)	0,85 (0,34; 2,10) 0,7259	0,82 (0,26; 2,54) 0,7264	-0,0327 (-0,22; 0,15) 0,7283
Zahnen	10 (31,3)	12 (27,9)	0,89 (0,44; 1,80) 0,7526	0,85 (0,31; 2,32) 0,7532	-0,0334 (-0,24; 0,18) 0,7541
Verstopfung	2 (6,3)	5 (11,6)	1,86 (0,39; 8,98) 0,4397	1,97 (0,36; 10,89) 0,4353	0,0538 (-0,07; 0,18) 0,4078
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	7 (21,9)	8 (18,6)	0,85 (0,34; 2,10) 0,7259	0,82 (0,26; 2,54) 0,7264	-0,0327 (-0,22; 0,15) 0,7283
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	11 (34,4)	14 (32,6)	0,95 (0,50; 1,80) 0,8687	0,92 (0,35; 2,43) 0,8689	-0,0182 (-0,23; 0,20) 0,8691
Sturz	3 (9,4)	7 (16,3)	1,74 (0,49; 6,20) 0,3954	1,88 (0,45; 7,92) 0,3898	0,0690 (-0,08; 0,22) 0,3657
Arthropoden Biss	2 (6,3)	6 (14,0)	2,23 (0,48; 10,35) 0,3047	2,43 (0,46; 12,94) 0,2972	0,0770 (-0,06; 0,21) 0,2572
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	19 (59,4)	25 (58,1)	0,98 (0,67; 1,44) 0,9142	0,95 (0,37; 2,41) 0,9144	-0,0124 (-0,24; 0,21) 0,9144
Husten	7 (21,9)	4 (9,3)	0,43 (0,14; 1,33) 0,1416	0,37 (0,10; 1,38) 0,1380	-0,1257 (-0,29; 0,04) 0,1412
Nasenausfluss	6 (18,8)	8 (18,6)	0,99 (0,38; 2,58) 0,9873	0,99 (0,31; 3,20) 0,9873	-0,0015 (-0,18; 0,18) 0,9873
Verstopfte Nase	6 (18,8)	6 (14,0)	0,74 (0,26; 2,09) 0,5758	0,70 (0,20; 2,42) 0,5764	-0,0480 (-0,22; 0,12) 0,5810
Ohr- und Labyrinthkrankungen	12 (37,5)	11 (25,6)	0,68 (0,35; 1,34)	0,57 (0,21; 1,54)	-0,1192 (-0,33; 0,09)

			0,2690	0,2705	0,2716
Ohrenschmerzen	4 (12,5)	4 (9,3)	0,74 (0,20; 2,75) 0,6580	0,72 (0,17; 3,12) 0,6583	-0,0320 (-0,18; 0,11) 0,6629
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (37,5)	16 (37,2)	0,99 (0,55; 1,79) 0,9795	0,99 (0,38; 2,54) 0,9795	-0,0029 (-0,22; 0,22) 0,9795
Ausschlag	4 (12,5)	7 (16,3)	1,30 (0,42; 4,07) 0,6497	1,36 (0,36; 5,12) 0,6481	0,0378 (-0,12; 0,20) 0,6415
<p>NA, nicht anwendbar; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SOC, Systemorganklasse [system organ class]; UE, Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Unerwünschte Ereignisse wurden mit der MedDRA-Version [mehrfach] kodiert und nach dem Schweregrad mit der NCI CTCAE-Version 4.0 eingestuft.</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.</p> <p>^b Expositionsereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe dividiert wurde. Mehrfaches Auftreten eines UE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.</p> <p>Quelle: BMN 111-206 Zusätzliche Analysen AE vom 20. April bis 05. Mai 2023</p>					

Die häufigsten UE nach SOC der Vosoritidgruppe waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle (Vosoritid: 88,4%, Placebo: 75%) und Infektionen und Infestationen (Vosoritid: 86%, Placebo: 93,8%). In der Placebogruppe waren Infektionen und Infestationen und Gastrointestinale Erkrankungen (Vosoritid: 58,1%, Placebo: 81,3%) die häufigsten UE nach SOC. Keine der statistischen Tests waren signifikant. (Tabelle 4-95)

Zu den häufigsten UE nach PT der Vosoritidgruppe zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (Vosoritid: 79,1%, Placebo: 40,6%) und Rötungen an der Injektionsstelle (Vosoritid: 76,7%, Placebo: 40,6%). Dabei zeigte das relative Risiko, das Quotenverhältnis und die Risikodifferenz eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, dass diese PT in der Vosoritidgruppe auftreten. Ansonsten gab es keinen signifikanten Zusammenhang der PT und des Studienmedikamentes. Die häufigsten PT der Placebogruppe waren Pyrexie (Vosoritid: 37,2%, Placebo: 59,4%) und Erbrechen (Vosoritid: 25,6% Placebo: 53,1%; RR p-Wert=0,0179, QR p-Wert=0,0165, RD p-Wert=0,0127).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-206, nach Systemorganklasse und Preferred Term bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 Studienteilnehmer in einem der Studienarme (Sicherheitspopulation) – RCT

Systemorganklasse Preferred Term	Placebo (N=32)	Vosoritid (N = 43)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [96% KI] p-Wert
Probanden mit jeglichen UE	32 (100,0)	43 (100,0)	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	24 (75,0)	38 (88,4)	1,18 (0,94; 1,48) 0,1576	2,53 (0,74; 8,66) 0,1381	0,1337 (-0,04; 0,31) 0,1409
Reaktionen an der Injektionsstelle	13 (40,6)	34 (79,1)	1,95 (1,25; 3,04) 0,0034	5,52 (1,99; 15,29) 0,0010	0,3844 (0,18; 0,59) 0,0003
Rötung an der Injektionsstelle	13 (40,6)	33 (76,7)	1,89 (1,20; 2,96) 0,0056	4,82 (1,78; 13,10) 0,0020	0,3612 (0,15; 0,57) 0,0008
Pyrexie	19 (59,4)	16 (37,2)	0,63 (0,39; 1,02) 0,0577	0,41 (0,16; 1,04) 0,0593	-0,2217 (-0,44; 0,00) 0,0516
Infektionen und Infestationen	30 (93,8)	37 (86,0)	0,92 (0,79; 1,07) 0,2625	0,41 (0,08; 2,19) 0,2972	-0,0770 (-0,21; 0,06) 0,2572
Nasopharyngitis	9 (28,1)	12 (27,9)	0,99 (0,48; 2,07) 0,9834	0,99 (0,36; 2,74) 0,9834	-0,0022 (-0,21; 0,20) 0,9834
Infektion der oberen Atemwege	11 (34,4)	16 (37,2)	1,08 (0,58; 2,00) 0,8011	1,13 (0,43; 2,94) 0,8004	0,0283 (-0,19; 0,25) 0,7997
Gastrointestinale Erkrankungen	26 (81,3)	25 (58,1)	0,72 (0,53; 0,97) 0,0306	0,32 (0,11; 0,94) 0,0380	-0,2311 (-0,43; -0,03) 0,0236
Erbrechen	17 (53,1)	11 (25,6)	0,48 (0,26; 0,88) 0,0179	0,30 (0,11; 0,80) 0,0165	-0,2754 (-0,49; -0,06) 0,0127
Zahnen	10 (31,3)	12 (27,9)	0,89 (0,44; 1,80) 0,7526	0,85 (0,31; 2,32) 0,7532	-0,0334 (-0,24; 0,18) 0,7541
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes^a	12 (37,5)	16 (37,2)	0,99 (0,55; 1,79) 0,9795	0,99 (0,38; 2,54) 0,9795	-0,0029 (-0,22; 0,22) 0,9795
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	11 (34,4)	14 (32,6)	0,95 (0,50; 1,80) 0,8687	0,92 (0,35; 2,43) 0,8689	-0,0182 (-0,23; 0,20) 0,8691
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	19 (59,4)	25 (58,1)	0,98 (0,67; 1,44) 0,9142	0,95 (0,37; 2,41) 0,9144	-0,0124 (-0,24; 0,21) 0,9144
Ohr- und Labyrinthkrankungen	12 (37,5)	11 (25,6)	0,68 (0,35; 1,34) 0,2690	0,57 (0,21; 1,54) 0,2705	-0,1192 (-0,33; 0,09) 0,2716
n, Anzahl der Probanden; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; UE, Unerwünschtes Ereignis Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach Absetzen des Medikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Unerwünschte					

Ereignisse wurden mit der MedDRA-Version [mehrfach] kodiert und nach dem Schweregrad mit der NCI CTCAE-Version 4.0 eingestuft.

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.

Quelle: BMN 111-206_Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023

Unerwünschte Ereignisse die bei $\geq 1\%$ und ≥ 10 Studienteilnehmer auftraten sind in Tabelle 4-96 dargestellt. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle waren die häufigsten UE nach SOC für beide Gruppen (Placebogruppe: 75,0%; Vosoritidgruppe: 88,4%). In der Vosoritidgruppe waren Reaktionen an der Injektionsstelle der häufigste PT (79,1%), während in der Placebogruppe Pyrexie am häufigsten auftrat (59,4%). Infektionen und Infestationen traten am zweithäufigsten als SOC auf (Placebogruppe: 93,8%; Vosoritidgruppe: 86,0%).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Studie BMN 111-206, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – RCT

UE Kategorie	Placebo (N=32)	Vosoritid (N = 43)	RR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	RD [96% KI] p-Wert
Probanden mit jeglichen UE von besonderem Interesse					
Reaktionen an der Injektionsstelle	17 (53,1)	37 (86,0)	1,62 (1,14; 2,29) 0,0065	5,44 (1,80; 16,47) 0,0027	0,3292 (0,13; 0,53) 0,0014
Blutdruckabfall	2 (6,3)	2 (4,7)	0,74 (0,11; 5,00) 0,7612	0,73 (0,10; 5,49) 0,7613	-0,0160 (-0,12; 0,09) 0,7651
Änderung der Herzfrequenz	0	0	NA	NA	NA
Hypersensitivität (SMQ Enge Begriffe)	11 (34,4)	17 (39,5)	1,15 (0,63; 2,11) 0,6504	1,25 (0,48; 3,23) 0,6479	0,0516 (-0,17; 0,27) 0,6459
Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen	0	0	NA	NA	NA
Epiphysenlösung des Femurkopfs	0	0	NA	NA	NA
Frakturen	1 (3,1)	1 (2,3)	0,74 (0,05; 11,45) 0,8322	0,74 (0,04; 12,26) 0,8323	-0,0080 (-0,08; 0,07) 0,8351
Algorithmische Anaphylaxie SMQ	0	0	NA	NA	NA

CTCAE, Common terminology criteria for adverse events; NA, nicht anwendbar; NCI, National Cancer Institute; OR, Quotenverhältnis [odds ratio]; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, Unerwünschtes Ereignis

^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.

^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfarzt beurteilt.

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 11.2.1.1, BMN 111-206_Zusätzliche Analysen_AE vom 20. April bis 05. Mai 2023

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden von 37/43 (86 %) Teilnehmern in der Vosoritid-Gruppe und 17/32 (53,1 %) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe gemeldet. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle standen im Zusammenhang mit der Studienbehandlung, waren vom Schweregrad 1, nicht schwerwiegend und vorübergehend. Der Prozentsatz der Teilnehmer, bei denen eine Reaktion an der Injektionsstelle auftrat, war in Kohorte 3 am höchsten, obwohl er zwischen den behandelten Gruppen und der Placebogruppe ähnlich war.

Hypotonie wurde von 2/43 (4,7 %) Teilnehmern in der All-Vosoritid-Gruppe und 2/32 (6,3 %) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe berichtet; Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 17/43 (39,5 %) Teilnehmern in der All-Vosoritid-Gruppe und 11/32 (34,4 %) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe auf, wobei es keine Veränderungen zwischen den Kohorten gab; Frakturen wurden von einem (2,3 %) Teilnehmer in der All-Vosoritid-Gruppe und einem (3,1 %) Teilnehmer in der Placebo-Gruppe berichtet. Bei keinem der Teilnehmer wurden Herzfrequenzveränderungen, avaskuläre Nekrosen, Epiphysenlösung des Femurkopfs oder Anaphylaxie gemeldet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 0 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Behandlungseffekt von Vosoritid über die Subgruppen hinweg konstant ist oder es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Dazu wurden für alle Endpunkte präspezifizierte oder post-hoc Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Altersgruppe, Tanner-Stadium, Strata, z-Score der Ausgangsgröße, AGV an Baseline, Ethnie und Region unter Verwendung vordefinierter Trennpunkte durchgeführt (Tabelle 4-98 und Tabelle 4-99).

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-98: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-301

Studie BMN 111-301	Geschlecht (Männlich vs weiblich)	Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 vs ≥ 8 bis < 11 vs ≥ 11 bis < 15)	Tanner Stadium bei Studienbeginn (I vs $> I$)	Stratum (Männlich Tanner Stadium I vs Weiblich Tanner Stadium I vs Männlich Tanner Stadium $> I$ vs Weiblich Tanner Stadium $> I$)	z-Score Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 vs > -6 bis ≤ -5 vs > -5 bis ≤ -4 vs > -4)	Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$ bis $\leq 4,5$ vs $> 4,5$ cm/Jahr)	Ethnie (Weiß vs nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs Europa vs Japan vs Rest der Welt)
Endpunkt								
Morbidität								
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)	•	•	•	•	•	•	○	○
z-Score Körpergröße	•	•	•	•	•	•	○	○
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	•	•	•	•	•	•	○	○
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten								
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge	○	○	○	○	○	○	○	○
Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Knie- bis Fers­länge	○	○	○	○	○	○	○	○
Verhältnis Oberschenkel­länge (Oberschenkel) zu Schien­bein­länge	○	○	○	○	○	○	○	○
Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PedsQL [Eltern-berichtet]	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
PedsQL [selbst-berichtet]	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
QoLISSY [Eltern-berichtet]	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
QoLISSY [selbst-berichtet]	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)	o	o	o	n.d.	o	o	o	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (UE)								
Gesamtraten UE	o	o	o	o	o	o	o	o
Reaktionen an der Einstichstelle	o	o	o	o	o	o	o	o
Schwellung an der Einstichstelle	o	n.d.	o	n.d.	n.d.	o	o	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n.d.							
Schwerwiegende UE	n.d.							
UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d.							
UE die zum Tod führten ¹								
UE nach SOC and PT	n.d.							
UE von besonderem Interesse:								
Reaktionen an der Einstichstelle	o	o	o	o	o	o	o	o
Blutdruckabfall	n.d.							
Änderung der Herzfrequenz	n.d.							
Frakturen	n.d.							
Epiphysenlösung des Femurkopfs	n.d.							
Algorithmische Anaphylaxie-SMQ	n.d.							
Hypersensitivität SMQ	o	o	n.d.	n.d.	o	o	o	o

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; o: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: nicht durchgeführte Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Patienten- oder Ereignisanzahl.

¹ Es gab keinen Todesfall

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d.: nicht durchgeführt; PedsQLTM, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); QoLISSY[®], Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Quality of Life in Short Statured Youth]; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: versus.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-99 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-206

Studie BMN 111-206						
Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs weiblich)	Alter bei Studienbeginn (Kohorte 1 Altersstratum: 24 bis <36 Monate, 36 bis <60 Monate)	z-Score Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -4 vs > -4)	Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn (≤4,5 vs >4,5 cm/Jahr)	Ethnie (Weiß vs nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs Europa vs Japan vs Rest der Welt)
Morbidität						
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)	○	○	○	○	○	n.d.
z-Score Körpergröße	○	○	○	○	○	n.d.
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	○	○	○	○	○	n.d.
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten						
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge	○	○	○	○	○	n.d.
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge	○	○	○	○	○	n.d.
Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge	○	○	○	○	○	n.d.
Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe	○	○	○	○	○	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
ITQoL	○	○	○	○	○	n.d.
Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)	○	○	○	○	○	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Gesamtraten UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktionen an der Einstichstelle	o	o	o	o	o	n.d.
Erythema an der Einstichstelle	o	o	o	o	o	n.d.
Gastrointestinale Beschwerden (SOC)	o	o	o	o	o	n.d.
Erbrechen	o	o	o	o	o	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Tod führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach SOC und PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse:						
Reaktionen an der Einstichstelle	o	o	o	o	o	n.d.
Blutdruckabfall	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Änderung der Herzfrequenz	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Frakturen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Algorithmische Anaphylaxie-SMQ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hypersensitivität-SMQ	o	o	o	o	o	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse; o: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: nicht durchgeführte Subgruppenanalyse aufgrund zu geringer Patienten- oder Ereignisanzahl</p> <p>Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d.: nicht durchgeführt; PedsQL™, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Quality of Life in Short Statured Youth]; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: versus.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in

die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BMN 111-301

Studie BMN 111-301								
Endpunkt Interaktionsterm	Geschlecht (Männlich vs weiblich)	Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 vs ≥ 8 bis < 11 vs ≥ 11 bis < 15)	Tanner Stadium bei Studienbeginn (I vs >I)	Stratum (Männlich Tanner Stadium I vs Weiblich Tanner Stadium I vs Männlich Tanner Stadium >I vs Weiblich Tanner Stadium >I)	z-Score Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 vs > -6 bis ≤ -5 vs > -5)	Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$ bis $\leq 4,5$ vs $> 4,5$ cm/Jahr)	Ethnie (Weiß vs nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs Europa vs Japan vs Rest der Welt)
Morbidität								
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)	0,2562	0,0310	0,0419	0,2055	0,3158	0,8219	0,8672	0,7439
z-Score Körpergröße	0,1434	0,2675	0,7461	0,3315	0,4818	0,2511	0,4489	0,2882
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	0,0915	0,6506	0,9934	0,3512	0,4133	0,0221	0,2556	0,8961
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten								
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge	0,5226	0,2776	0,7417	0,3813	0,6082	0,5864	0,0261	0,4558
Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Knie- bis Fersenlänge	0,3075	0,7255	0,5515	0,6307	0,7456	0,6958	0,7392	0,7366
Verhältnis Oberschenkel­länge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge	0,9360	0,7615	0,0719	0,2941	0,3131	0,7825	0,8246	0,9665
Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe	0,2137	0,8808	0,5821	0,4580	0,6110	0,2403	0,1463	0,4345
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
PedsQL [Eltern-berichtet]								
Gesamtscore	0,3362	0,6611	0,4105	n.d.	0,9547	0,1622	0,2332	n.d.
Summenscore körperliche Gesundheit	0,2162	0,7788	0,5368	n.d.	0,8381	0,0233	0,2166	n.d.
Summenscore psychosoziale Gesundheit	0,5403	0,3436	0,3962	n.d.	0,9479	0,5913	0,3529	n.d.
Emotionale Funktionalität	0,5631	0,2856	0,2407	n.d.	0,8178	0,5487	0,9478	n.d.
Soziale Funktionalität	0,3393	0,5789	0,7962	n.d.	0,7786	0,7402	0,2207	n.d.
Schulische Funktionalität	0,9850	0,1530	0,4612	n.d.	0,7158	0,6850	0,3779	n.d.
PedsQL [selbst-berichtet]								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtscore	0,4305	0,6854	0,8133	n.d.	0,6892	0,4704	0,6795	n.d.
Summenscore körperliche Gesundheit	0,4261	0,8326	0,6316	n.d.	0,1929	0,9727	0,4596	n.d.
Summenscore psychosoziale Gesundheit	0,4834	0,6672	0,5822	n.d.	0,8899	0,2659	0,8644	n.d.
Emotionale Funktionalität	0,9978	0,2166	0,3834	n.d.	0,4894	0,1780	0,8667	n.d.
Soziale Funktionalität	0,3297	0,2272	0,7748	n.d.	0,9416	0,2697	0,7230	n.d.
Schulische Funktionalität	0,5688	0,4129	0,8219	n.d.	0,4867	0,8806	0,8318	n.d.
QoLISSY [Eltern-berichtet]								
Gesamtscore	0,5032	0,1846	0,5562	n.d.	0,1494	0,8121	0,9011	n.d.
Körperlich	0,6110	0,3426	0,5172	n.d.	0,1932	0,5464	0,8664	n.d.
Sozial	0,7862	0,1645	0,5947	n.d.	0,1133	0,5766	0,9642	n.d.
Emotional	0,3156	0,1388	0,0832	n.d.	0,2433	0,2879	0,5725	n.d.
Bewältigung	0,4585	0,3407	0,0572	n.d.	0,9526	0,4528	0,5011	n.d.
Überzeugungen	0,7811	0,3409	0,5807	n.d.	0,0886	0,7004	0,5521	n.d.
Zukunft	0,6434	0,5462	0,8698	n.d.	0,7188	0,7593	0,8178	n.d.
Auswirkung	0,7307	0,5550	0,7418	n.d.	0,7044	0,9311	0,0981	n.d.
QoLISSY [selbst-berichtet]								
Gesamtscore	0,9090	0,4014	0,1299	n.d.	0,3937	0,7461	0,1643	n.d.
Körperlich	0,7639	0,2402	0,2207	n.d.	0,3535	0,8957	0,1438	n.d.
Sozial	0,7545	0,9080	0,1368	n.d.	0,6090	0,4433	0,2262	n.d.
Emotional	0,6254	0,3404	0,4936	n.d.	0,5179	0,5438	0,2805	n.d.
Bewältigung	0,3259	0,4987	0,3125	n.d.	0,5352	0,5408	0,6679	n.d.
Überzeugungen	0,3819	0,8813	0,2980	n.d.	0,9210	0,8801	0,8245	n.d.
Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)								
Gesamtscore	0,3216	0,6255	0,7341	n.d.	0,7883	0,2602	0,9244	n.d.
Selbstversorgung	0,4073	0,5233	0,7582	n.d.	0,5243	0,5513	0,7024	n.d.
Mobilität	0,0918	0,6300	0,2727	n.d.	0,3384	0,8618	0,5676	n.d.
Kognition	0,8068	0,3606	0,7878	n.d.	0,6830	0,0849	0,8407	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (UE)								
Gesamtraten UE	0,9642	0,3680	0,2220	0,3687	0,8377	0,3680	0,2012	0,5725
Reaktionen an der Einstichstelle	0,0776	0,4768	0,7681	0,2174	0,5167	0,4115	0,4509	0,0236
Schwellung an der Einstichstelle	0,7085	n.d.	0,3269	n.d.	n.d.	0,3168	0,1330	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3	n.d.							
Schwerwiegende UE	n.d.							
UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC	n.d.							
UE nach PT	n.d.							
UE von besonderem Interesse:								
Reaktionen an der Einstichstelle	0,2648	0,3731	0,7583	0,3376	0,6700	0,4026	0,4410	0,3750
Blutdruckabfall	n.d.							
Hypersensitivität	0,7049	0,3158	n.d.	n.d.	0,5096	0,4410	0,5525	0,7261

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d., nicht durchgeführt; PedsQL™, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Quality of Life in Short Statured Youth]; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: versus.
 Jeder Interaktionsterm wird in einem separaten Modell implementiert und ist der einzige Interaktionsterm, der in diesem jeweiligen Modell verwendet wird.
 Die P-Werte basieren auf relativen Risikoschätzungen
 Quelle: BMN 111-301_Zusätzliche Analysen-Sub_Efficacy vom 19. Juni 2023, BMN 111-301_Zusätzliche Analysen-Sub_QoL vom 20. Juni 2023, BMN 111-301_Zusätzliche Analysen-Sub_Safety vom 19. Juni 2023

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BMN 111-206

Studie BMN 111-206								
Endpunkt	Kohorte 1	Gesamt	Geschlecht (Männlich vs weiblich)	Alter bei Studienbeginn (Kohorte 1 Altersstratum: 24 bis <36 Monate, 36 bis <60 Monate)	z-Score Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -4 vs > -4)	Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn (≤ 4,5 vs > 4,5 cm/Jahr)	Ethnie (Weiß vs nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs Europa vs Japan vs Rest der Welt)
Morbidität								
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)			0,8743 0,6994	0,2855 0,2855	0,2061	0,6683 0,1553	0,8446 0,8812	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

z-Score Körpergröße	0,2528 0,3017	0,5259 0,5259	0,0776	0,7164 0,3274	0,7009 0,8997	n.d.
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	0,6026 0,8809	0,5081 0,5081	0,8299	0,8534 0,8834	0,6138 0,6888	n.d.
Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten						
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge	0,5051 0,5800	0,9959 0,9959	0,9510	0,5483 0,2321	0,1767 0,5914	n.d.
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenzlänge	0,0495 0,0024	0,4372 0,4372	0,5178	0,2436 0,2399	0,4083 0,7559	n.d.
Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge	0,0074 0,0008	0,7515 0,7515	0,0557	0,1345 0,5797	0,6993 0,5923	n.d.
Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe	0,5379 0,4371	0,8197 0,8197	0,1850	0,1979 0,2443	0,6712 0,3448	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (ITQoL)						
Allgemeine Gesundheit	0,8479 0,3037	0,5445 0,5445	0,7028	0,8564 0,5777	0,1263 0,2568	n.d.
Körperliche Fähigkeiten	0,8443 0,4273	0,5600 0,5600	0,2582	0,5855 0,6517	0,7480 0,7757	n.d.
Wachstum und Entwicklung	0,2718 0,3449	0,0957 0,0957	0,1998	0,1809 0,7009	0,7146 0,5855	n.d.
Schmerzen	0,9419 0,4402	0,8895 0,8895	0,7026	0,2533 0,5138	0,3842 0,4114	n.d.
Temperament und Stimmung	0,1316 0,0214	0,0213 0,0213	0,1508	0,1952 0,3985	0,0996 0,2608	n.d.
Verhalten	0,4078 0,4041	0,5139 0,5139	0,5284	0,8864 0,6279	0,5321 0,9450	n.d.
Gesamtverhalten	0,0778 0,1083	0,7826 0,7826	0,6491	0,7027 0,8804	0,4901 0,5966	n.d.
Mit anderen zurechtkommen	0,3434 0,1150	0,1952 0,1952	0,3457	0,9705 0,4628	0,7668 0,7345	n.d.
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,7165 0,5274	0,2469 0,2469	0,5589	0,3025 0,1439	0,4726 0,4142	n.d.
Veränderung der Gesundheit	0,7403	0,6952	0,0463	0,3412	0,7731	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	0,0419	0,6952		0,9673	0,1101	
Eltern Auswirkung - Besorgnis	0,3597 0,0645	0,1467 0,1467	0,3284	0,9103 0,6487	0,7771 0,4651	n.d.
Eltern Auswirkung - Zeit	0,9155 0,1611	0,2778 0,2778	0,7051	0,5623 0,6116	0,1918 0,5798	n.d.
Familienzusammenhalt	0,2095 0,0350	0,1387 0,1387	0,1532	0,2413 0,8680	0,8578 0,8513	n.d.
Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)						
Gesamtscore	0,9245 0,8730	0,3476 0,3476	0,7504	0,1275 0,1809	0,5328 0,8283	n.d.
Selbstversorgung	0,9185 0,9527	0,2262 0,2262	0,8947	0,4646 0,2207	0,5913 0,7081	n.d.
Mobilität	0,5846 0,7049	0,2825 0,2825	0,6045	0,0397 0,1295	0,4873 0,7069	n.d.
Kognition	0,6969 0,9688	0,9540 0,9540	0,8645	0,2604 0,3580	0,7138 0,4525	n.d.
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Gesamtraten UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reaktionen an der Einstichstelle	0,8008 0,4680	0,4160 0,4160	0,0873 0,3569	0,3422 0,2346	0,5499 NE	n.d.
Erythema an der Einstichstelle	0,6856 0,4244	0,6455 0,6455	0,0227 0,0838	0,2605 0,4748	0,4137 NE	n.d.
Gastrointestinale Beschwerden	0,9807 n.d.	0,5830 n.d.	0,4776 n.d.	0,4362 n.d.	0,1984 n.d.	n.d.
Erbrechen	0,7451 n.d.	0,4270 n.d.	0,3338 n.d.	NE n.d.	0,1178 n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach SOC	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE nach PT	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse:						
Reaktionen an der Einstichstelle	0,3040 0,8296	0,6080 0,6080	0,2940 n.d.	0,1591 0,4049	0,1958 NE	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Blutdruckabfall	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hypersensitivität	0,5069 n.d.	0,1304 n.d.	0,7061 n.d.	0,1962 n.d.	0,0394 n.d.	n.d.

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d., nicht durchgeführt; PedsQLTM, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Quality of Life in Short Statured Youth]; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; vs: versus
 Jeder Interaktionsterm wird in einem separaten Modell implementiert und ist der einzige Interaktionsterm, der in diesem jeweiligen Modell verwendet wird.
 Die P-Werte basieren auf relativen Risikoschätzungen
 Quelle: BMN 111-206_Zusätzliche Analysen-Sub_Efficacy vom 21. Juni 2023, BMN 111-206_Zusätzliche Analysen-Sub_QoL vom 21. Juni 2023, BMN 111-206_Zusätzliche Analysen-Sub_Safety vom 21. Juni 2023

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden sind die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionsterm aufweisen, je Studie und Endpunkt dargestellt. Es sind die Ergebnisse pro Studienarm sowie die Differenz zwischen LS-Mean der Behandlungsgruppen innerhalb dieser Untergruppen (geschätzt als Vosoritid – Placebo) und das 95%-KI für die Behandlungsdifferenz in Woche 52 aufgeführt (Tabelle 4-100 bis Tabelle 4-107).

Die detaillierten Ergebnisse aller Subgruppenanalysen, unabhängig von der statistischen Signifikanz des Interaktionsterms, werden in einem separaten Anhang zu diesem Modul 4 präsentiert

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Wirksamkeitsendpunkt für die Studie BMN 111-301

Studie BMN 111-301: Wirksamkeit																
Endpunkt	Vosoritid						Placebo						Vosoritid vs Placebo			P-Wert für Interaktionen
	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD)	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD)	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	P-Wert ^b	SMD [95%KI] ^c	
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) - nach Alter bei Studienbeginn (≥5 bis <8 vs ≥8 bis <11 vs ≥11 bis <15)																
≥5 bis <8	60	31	4,31 (1,61)	5,76 (0,74)	1,45 (1,95)	1,43 (1,14; 1,71)	61	24	4,29 (1,43)	4,32 (1,03)	0,04 (2,11)	0,07 (-0,25; 0,40)	1,35 (0,91; 1,79)	<,0001	1,71 (1,06; 2,34)	0,0310
≥8 bis <11	60	17	4,34 (1,18)	5,74 (0,83)	1,40 (1,50)	1,84 (1,24; 2,44)	61	24	4,04 (1,06)	3,61 (0,93)	-0,43 (1,49)	-0,48 (-1,11; 0,16)	2,32 (1,67; 2,96)	<,0001	2,59 (1,64; 3,50)	
Altersgruppe ≥11 bis <15	60	12	4,02 (1,84)	5,05 (1,74)	1,03 (1,36)	0,93 (-0,03; 1,88)	61	13	3,68 (0,96)	3,85 (1,25)	0,17 (1,42)	0,15 (-0,60; 0,90)	0,77 (-0,53; 2,08)	0,2266	0,65 (-0,40; 1,68)	
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) - nach Tanner Stadium bei Studienbeginn (I vs >I)																
Tanner Stadium: I	60	48	4,02 (1,55)	5,51 (1,04)	1,48 (1,80)	1,34 (1,07; 1,60)	61	48	4,20 (1,24)	3,99 (0,99)	-0,21 (1,87)	-0,04 (-0,30; 0,23)	1,38 (1,00; 1,75)	<,0001	1,52 (1,05; 1,97)	0,0419
Tanner Stadium: > I	60	12	5,21 (1,01)	6,04 (1,04)	0,82 (1,17)	1,34 (0,52; 2,16)	61	13	3,56 (0,94)	3,76 (1,36)	0,21 (1,14)	-0,13 (-0,86; 0,60)	1,47 (0,25; 2,68)	0,0206	1,39 (0,21; 2,54)	
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment - nach Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn (≤3,5 vs >3,5 bis ≤4,5 vs >4,5 cm/Jahr)																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

≤3,5 cm/Jahr	60	19	1,97 (0,23)	1,99 (0,24)	0,02 (0,16)	0,02 (- 0,09; 0,12)	61	19	2,03 (0,22)	1,98 (0,18)	-0,05 (0,09)	-0,06 (- 0,14; 0,03)	0,07 (- 0,03; 0,17)	0,1770	0,50 (- 0,23; 1,23)	0,0221
> 3,5 to ≤ 4,5 cm/Jahr	60	14	1,98 (0,14)	1,90 (0,13)	-0,07 (0,04)	-0,07 (- 0,10; - 0,03)	61	18	1,97 (0,18)	1,96 (0,17)	-0,02 (0,06)	-0,01 (- 0,04; 0,02)	-0,05 (- 0,09; - 0,01)	0,0182	-1,00 (- 1,81; - 0,17)	
> 4,5 cm/Jahr	60	27	1,99 (0,20)	1,96 (0,21)	-0,04 (0,07)	-0,03 (-0,07; 0,01)	61	24	2,03 (0,22)	2,00 (0,19)	-0,03 (0,10)	-0,02 (-0,08; 0,04)	-0,02 (- 0,08; 0,04)	0,5907	-0,18 (- 0,83; 0,47)	
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten: Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge– nach Ethnie (weiß vs nicht-weiß)																
weiß	60	44	1,07 (0,14)	1,10 (0,14)	0,02 (0,11)	0,02 (-0,02; 0,06)	61	41	1,06 (0,08)	1,09 (0,09)	0,03 (0,10)	0,02 (-0,02; 0,07)	0,00 (-0,05; 0,04)	0,9133	-0,02 (-0,46; 0,41)	0,0261
nicht-weiß	60	14	1,11 (0,11)	1,08 (0,10)	-0,03 (0,07)	-0,03 (-0,09; 0,03)	61	20	1,04 (0,06)	1,10 (0,09)	0,06 (0,11)	0,07 (0,01; 0,12)	-0,10 (-0,17; - 0,03)	0,0060	-1,10 (-1,87; - 0,31)	
<p>Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; KI: Konfidenz Intervall; vs: versus</p> <p>^a Die Differenz beträgt 15ug/kg BMN 111 minus Placebo.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c SMD (standardisierter Mittelwertunterschied) ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; diese SMD basiert jedoch auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Für die Analyse nach Stratum umfassten die Modellterme das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Baseline-Alter, das Baseline-AGV und den Baseline-Höhen-z-Score. Für die Gesamtanalyse, die den Interaktions-Term einschließt, umfassen die Modellterme das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV, den Ausgangs-Höhen-z-Score und die Interaktion zwischen Behandlung und Alter. Das AGV bei einem Besuch nach der Baseline ist definiert als [(Höhe beim Besuch nach der Baseline - Höhe bei der Baseline)/(Datum des Besuchs nach der Baseline - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.</p> <p>Die fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wird durch Anwendung der Baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Höhenmessung berechnet. Auf der Grundlage dieser errechneten Stehhöhe werden der Höhen-z-Score und das AGV in Woche 52 berechnet.</p> <p>Quelle: BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen-Sub_Efficacy vom 19. Juni 2023</p>																

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsendpunkt für die Studie BMN 111-301

Study BMN 111-301: gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	Vosoritid	Placebo	P- Wert für Vosoritid vs Placebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD) ^a	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD) ^a	Differenz der LS Mean (95% KI)	P-Wert ^b	Hedges' g [95%KI] ^c	
PedsQL [Eltern-berichtet]: Summenscore körperliche Gesundheit - nach Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn (≤3,5 vs >3,5 bis ≤4,5 vs >4,5 cm/Jahr)														
≤ 3,5 cm/Jahr	60	19	76,32 (20,39)	66,67 (26,77)	-8,68 (28,25)	61	19	65,30 (20,93)	73,09 (19,53)	7,47 (14,70)	-16,14 (-31,58; -0,70)	0,0411	-0,70 (-1,37; -0,02)	0,0233
> 3,5 to ≤ 4,5 cm/Jahr	60	13	66,83 (29,82)	75,71 (23,16)	9,56 (25,85)	61	18	75,35 (21,49)	75,00 (18,25)	-0,35 (22,30)	9,91 (-8,23; 28,05)	0,2727	0,41 (-0,34; 1,14)	
> 4,5 cm/jahr	60	27	68,72 (22,83)	68,87 (21,77)	0,27 (16,20)	61	22	71,71 (19,85)	67,10 (18,82)	-2,83 (12,54)	3,10 (-5,58; 11,78)	0,4756	0,21 (-0,37; 0,78)	
<p>Abkürzungen: KI: Konfidenz Intervall; PedsQLTM, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SD: Standardabweichung [Standard deviation]; QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Quality of Life in Short Statured Youth]; vs: versus</p> <p>^a Die Veränderung gegenüber der baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Eine Effektgröße, die den standardisierten Mittelwertunterschied (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider. Der Score "Gesamtgesundheit" ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der in allen Skalen beantworteten Items).</p> <p>Quelle: BMN 111-301_ Zusätzliche Analysen-Sub_QoL vom 20. Juni 2023</p>														

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Sicherheits-Endpunkt für die Studie BMN 111-301

Study BMN 111-301: Sicherheit			
	Vosoritid	Placebo	Vosoritid vs Placebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%KI] p-Wert	OR [95%KI] p-Wert	RD [95%KI] p-Wert	P-Wert für Interaktionen
Subgruppe								
Unerwünschte Ereignisse (UE) Reaktionen an der Einstichstelle – nach Region (Nordamerika vs Europa vs Japan vs Rest der Welt)								
Nord Amerika	27	18 (66,7)	26	18 (69,2)	0,96 (0,67; 1,39)	0,89 (0,28; 2,82)	-0,0256 (-0,28; 0,23)	0,0236
Europa	18	17 (94,4)	18	5 (27,8)	3,40 (1,60; 7,22)	44,20 (4,59; 425,8)	0,6667 (0,43; 0,90)	
Japan	3	2 (66,7)	4	1 (25,0)	2,67 (0,41; 17,42)	6,00 (0,22; 162,5)	0,4167 (-0,26; 1,10)	
Rest der Welt	12	7 (58,3)	13	5 (38,5)	1,52 (0,66; 3,50)	2,24 (0,45; 11,11)	0,1987 (-0,19; 0,58)	
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; UE, unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RR, relatives Risiko; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; vs: versus UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. UEs wurden mit der MedDRA-Version [Multiple] kodiert und nach dem Schweregrad gemäß NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Quelle: BMN 111-301_Zusätzliche Analysen-Sub_Safety vom 19. Juni 2023								

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Wirksamkeitsendpunkt für die Studie BMN 111-206

Studie BMN 111-206: Wirksamkeit																
Endpunkt	Vosoritid						Placebo						Vosoritid vs Placebo			P-Wert für Interaktionen
	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD)	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD)	LS Mean-Änderung von Baseline (95% KI)	Differenz der LS Mean (95% KI) ^a	P-Wert ^b	SMD [95%KI] ^c	
Subgruppe																
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten: Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge – nach Geschlecht (männlich vs weiblich)																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

männlich (Gesamt)	32	14	0,66 (0,10)	0,62 (0,06)	-0,04 (0,09)	-0,03 (-0,06; 0,00)	32	13	0,62 (0,11)	0,63 (0,04)	0,01 (0,12)	-0,01 (-0,04; 0,02)	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,4300	-0,34 (-1,18; 0,50)	0,0495
weiblich (Gesamt)	32	15	0,68 (0,07)	0,68 (0,08)	-0,01 (0,10)	0,00 (-0,04; 0,03)	32	18	0,67 (0,08)	0,63 (0,05)	-0,04 (0,10)	-0,05 (-0,08; -0,01)	0,04 (-0,01; 0,09)	0,0832	0,70 (-0,09; 1,48)	
männlich (Kohorte 1)	15	7	0,62 (0,11)	0,59 (0,06)	-0,03 (0,09)	-0,03 (-0,08; 0,01)	16	7	0,62 (0,06)	0,63 (0,05)	0,01 (0,03)	0,01 (-0,03; 0,06)	-0,05 (-0,11; 0,02)	0,1531	-0,90 (-2,07; 0,32)	0,0024
weiblich (Kohorte 1)	15	8	0,66 (0,06)	0,70 (0,02)	0,05 (0,06)	0,05 (0,02; 0,08)	16	9	0,65 (0,08)	0,63 (0,06)	-0,02 (0,10)	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,07 (0,02; 0,12)	0,0065	1,83 (0,49; 3,11)	
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten: Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge – nach Geschlecht (männlich vs weiblich)																
männlich (Gesamt)	32	14	1,08 (0,19)	1,00 (0,09)	-0,08 (0,16)	-0,07 (-0,13; -0,01)	32	13	1,05 (0,21)	1,05 (0,13)	0,00 (0,24)	-0,01 (-0,07; 0,06)	-0,06 (-0,16; 0,03)	0,1699	-0,60 (-1,43; 0,25)	0,0074
weiblich (Gesamt)	32	15	1,06 (0,14)	1,09 (0,12)	0,03 (0,19)	0,02 (-0,04; 0,08)	32	18	1,06 (0,17)	1,00 (0,09)	-0,07 (0,18)	-0,06 (-0,11; 0,00)	0,08 (0,00; 0,16)	0,0601	0,75 (-0,03; 1,53)	
männlich (Kohorte 1)	15	7	1,06 (0,24)	0,96 (0,08)	-0,10 (0,17)	-0,09 (-0,17; -0,02)	16	7	1,05 (0,14)	1,09 (0,15)	0,04 (0,04)	0,03 (-0,04; 0,11)	-0,12 (-0,23; -0,01)	0,0314	-1,49 (-2,79; -0,13)	0,0008
weiblich (Kohorte 1)	15	8	0,98 (0,12)	1,12 (0,07)	0,14 (0,14)	0,10 (0,02; 0,18)	16	9	1,05 (0,13)	1,01 (0,12)	-0,04 (0,15)	0,00 (-0,08; 0,07)	0,11 (-0,01; 0,22)	0,0712	1,10 (-0,09; 2,25)	

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; vs: versus

^a Die Differenz beträgt 15ug/kg BMN 111 minus Placebo.

^b Zweiseitiger p-Wert.

^c SMD (standardisierter Mittelwertunterschied) ist ein Maß für die Effektgröße, das dem Hedges g ähnelt; diese SMD basiert jedoch auf einem Mittelwert der kleinsten Quadrate aus einem allgemeinen linearen Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.

LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Für die Analyse nach Stratum umfassten die Modellterme das durch Geschlecht und Tanner-Stadium definierte Stratum, die Behandlung, das Baseline-Alter, das Baseline-AGV und den Baseline-Höhen-z-Score. Für die Gesamtanalyse, die den Interaktions-Term einschließt, umfassen die Modellterme das Ausgangsalter, das Ausgangs-AGV, den Ausgangs-Höhen-z-Score und die Interaktion zwischen Behandlung und Alter. Das AGV bei einem Besuch nach der Baseline ist definiert als [(Höhe beim Besuch nach der Baseline - Höhe bei der Baseline)/(Datum des Besuchs nach der Baseline - Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die fehlende Stehhöhe in Woche 52 (d. h. Tag 365) wird durch Anwendung der baseline AGV (cm/Jahr) auf die letzte verfügbare Höhenmessung berechnet. Auf der Grundlage dieser errechneten Stehhöhe werden der Höhen-z-Score und das AGV in Woche 52 berechnet.
 Quelle: BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen-Sub_Efficacy vom 21. Juni 2023

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsendpunkt für die Studie BMN 111-206

Studie BMN 111-206: gesundheitsbezogene Lebensqualität														
Subgruppe	Vosoritid					Placebo					Vosoritid vs Placebo			P-Wert für Interaktionen
	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD) ^a	N	n	Baseline Mean (SD)	Woche 52 Mean (SD)	Veränderung im Vergleich zu Baseline Mean (SD) ^a	Differenz der LS Mean (95% KI)	P-Wert ^b	Hedges' g [95%KI] ^c	
Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (ITQoL) Temperament und Stimmung Score – nach Geschlecht (männlich vs weiblich)														
männlich (Kohorte 1)	15	7	81,5 (10,2)	82,1 (8,7)	1,1 (4,7)	16	7	77,0 (7,5)	87,9 (5,4)	10,9 (6,1)	-9,84 (-16,56; -3,12)	0,0081	-1,67 (-2,93; -0,35)	0,0214
weiblich (Kohorte 1)	15	8	83,2 (9,0)	83,9 (11,8)	0,7 (5,1)	16	8	88,0 (5,6)	86,8 (5,8)	-1,3 (8,7)	2,04 (-5,79; 9,86)	0,5835	0,27 (-0,75; 1,29)	
Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (ITQoL) Temperament und Stimmung – nach Alter bei Baseline 24 bis <36 Monate vs 36 bis <60 Monate)														
24 bis <36m (Gesamt)	32	8	81,9 (7,9)	80,2 (9,4)	-1,7 (4,3)	32	3	73,6 (9,1)	86,8 (7,0)	11,6 (4,9)	-13,31 (-20,12; -6,51)	0,0017	-2,74 (-4,52; -0,88)	0,0213
36 bis <60m (Gesamt)	32	7	82,9 (11,3)	87,0 (10,8)	4,3 (2,8)	32	12	85,2 (6,9)	87,5 (5,2)	2,9 (9,9)	1,38 (-5,53; 8,29)	0,6721	0,16 (-0,84; 1,15)	
24 bis <36m (Kohorte 1)	15	8	81,9 (7,9)	80,2 (9,4)	-1,7 (4,3)	16	3	73,6 (9,1)	86,8 (7,0)	11,6 (4,9)	-13,31 (-20,12; -6,51)	0,0017	-2,74 (-4,52; -0,88)	0,0213
36 bis <60m (Kohorte 1)	15	7	82,9 (11,3)	87,0 (10,8)	4,3 (2,8)	16	12	85,2 (6,9)	87,5 (5,2)	2,9 (9,9)	1,38 (-5,53; 8,29)	0,6721	0,16 (-0,84; 1,15)	
Veränderung der Gesundheit (Kohorte 1 (≥24 to < 60 Monate)) – nach Geschlecht (männlich vs weiblich)														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

männlich	15	7	4,3 (0,5)	4,0 (0,6)	-0,2 (0,8)	16	6	3,2 (0,4)	3,4 (0,5)	0,3 (0,5)	-0,50 (-1,33; 0,33)	0,2094	-0,72 (-1,87; 0,47)	0,0419
weiblich	15	7	3,4 (0,5)	3,8 (0,9)	0,4 (0,5)	16	8	3,8 (1,0)	3,6 (0,7)	-0,1 (0,7)	0,57 (-0,15; 1,29)	0,1089	0,87 (-0,25; 1,95)	
Veränderung der Gesundheit (Gesamt) - nach Baseline z-Score Körpergröße (≤ -4 vs > -4)														
≤ -4	32	11	4,0 (0,8)	3,9 (0,8)	0,0 (0,7)	32	17	3,7 (0,9)	3,8 (0,8)	0,0 (0,8)	0,00 (-0,64; 0,64)	1,0000	0,00 (-0,79; 0,79)	0,0463
> -4	32	8	3,4 (0,5)	3,4 (0,8)	0,4 (0,5)	32	3	4,3 (1,2)	3,3 (0,5)	-1,0 (1,4)	1,38 (0,11; 2,64)	0,0370	1,78 (-0,03; 3,51)	
Familienzusammenhalt (Kohorte 1 (≥ 24 to < 60 Monate)) – nach Geschlecht (männlich vs weiblich)														
männlich	15	7	95,7 (7,3)	85,0 (0,0)	-9,0 (8,2)	16	7	84,3 (17,9)	90,0 (15,0)	5,7 (13,4)	-14,71 (-29,82; 0,40)	0,0552	-1,17 (-2,40; 0,11)	0,0350
weiblich	15	8	80,6 (24,4)	82,5 (25,4)	1,9 (5,3)	16	8	80,6 (13,7)	78,8 (23,3)	-2,1 (13,5)	4,02 (-8,63; 16,66)	0,4819	0,38 (-0,65; 1,40)	
WeeFIM: Mobilität (Gesamt) – nach Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn (≤4,5 vs >4,5 cm/Jahr)														
≤ 4,5	32	7	19,1 (8,2)	24,7 (5,5)	5,6 (5,3)	32	11	22,5 (6,9)	23,3 (6,3)	0,5 (2,2)	5,03 (0,06; 9,99)	0,0478	1,30 (0,23; 2,33)	0,0397
> 4,5	32	15	14,5 (9,3)	16,0 (8,0)	4,8 (7,3)	32	11	13,3 (8,1)	16,4 (8,3)	7,4 (5,5)	-2,64 (-8,48; 3,19)	0,3572	-0,38 (-1,21; 0,46)	
<p>Abkürzungen: KI: Konfidenz Intervall; PedsQLTM, Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar [Pediatric Quality of Life Inventory]; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SD: Standardabweichung [Standard deviation]; QoLISSY®, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen [Quality of Life in Short Statured Youth]; vs: versus</p> <p>^a Die Veränderung gegenüber der baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.</p> <p>^b Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>^c Eine Effektgröße, die den standardisierten Mittelwertunterschied (SMD) darstellt. Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nicht-zentralen t-Verteilung.</p> <p>Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Lebensqualität wider. Der Score "Gesamtgesundheit" ist der Mittelwert (Summe aller Items/Anzahl der in allen Skalen beantworteten Items).</p> <p>Quelle: BMN 111-206_ Zusätzliche Analysen-Sub_QoL vom 21. Juni 2023</p>														

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm je Sicherheits-Endpunkt für die Studie BMN 111-206

Studie BMN 111-206: Sicherheit			
	Vosoritid	Placebo	Vosoritid vs Placebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%KI] p-Wert	OR [95%KI] p-Wert	RD [95%KI] p-Wert	P-Wert für Interaktionen
Unerwünschte Ereignisse (UE) Erythema an der Einstichstelle - nach Baseline z-Score Körpergröße (≤ -4 vs > -4)								
≤ -4	21	15 (71.4)	18	3 (16,7)	4,29 (1,47; 12,47)	12,50 (2,63; 59,47)	0,5476 (0,29; 0,81)	0,0227
> -4	22	18 (81.8)	14	10 (71,4)	1,15 (0,78; 1,68)	1,80 (0,37; 8,80)	0,1039 (-0,18; 0,39)	
Hypersensitivität (Gesamt) – nach Ethnie (weiß vs nicht-weiß)								
weiß	29	12 (41.4)	25	6 (24,0)	1,72 (0,76; 3,92)	2,24 (0,69; 7,26)	0,1738 (-0,07; 0,42)	0,0394
nicht-weiß	14	5 (35.7)	7	5 (71,4)	0,50 (0,21; 1,16)	0,22 (0,03; 1,59)	-0,3571 (-0,78; 0,06)	
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschte Ereignisse; UE, unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RR, relatives Risiko; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; vs: versus UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. UEs wurden mit der MedDRA-Version [Multiple] kodiert und nach dem Schweregrad gemäß NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Quelle: BMN 111-206 _ Zusätzliche Analysen-Sub_Safety vom 21. Juni 2023								

Zusammenfassung Subgruppenanalysen

In Studie BMN 111-301 gab es insgesamt sechs statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und subgruppenbildendem Merkmal:

- Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit / Merkmal ‚Alter bei Studienbeginn‘
- Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit / Merkmal ‚Tanner Stadium bei Studienbeginn‘
- Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment / Merkmal ‚Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn‘
- Endpunkt Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten) / Merkmal ‚Ethnie‘
- Endpunkt PedsQL (Eltern-berichtet) Summenscore körperliche Gesundheit / Merkmal ‚Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn‘
- Endpunkt Reaktion an der Einstichstelle (Unerwünschte Ereignisse) / Merkmal ‚Region‘

In Studie BMN 111-206, in Kohorte 1 (für Anwendungsgebiet relevante Altersgruppe), gab es insgesamt sechs statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und subgruppenbildendem Merkmal:

- Endpunkt Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge (Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten) / Merkmal ‚Geschlecht‘
- Endpunkt Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge (Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten) / Merkmal ‚Geschlecht‘
- Endpunkt ITQOL, Temperament und Stimmung / Merkmal ‚Geschlecht‘
- Endpunkt ITQOL, Temperament und Stimmung / Merkmal ‚Alter bei Studienbeginn‘
- Endpunkt ITQOL, Veränderung der Gesundheit / Merkmal Geschlecht
- Endpunkt ITQOL, Familienzusammenhalt / Merkmal Geschlecht

In beiden Studien BMN 111-301 und 111-206, lässt sich über alle Endpunkte und Subgruppen hinweg insgesamt kein schematisches Muster erkennen, sodass eine Beeinflussung des Therapieeffekts durch die betrachteten Subgruppen ausgeschlossen werden kann. Eine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation lässt sich daraus ebenso wenig ableiten. Für die Bewertung sind die festgestellten Effektmodifikationen daher nicht relevant und haben keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es liegt jeweils nur eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Subgruppenanalysen für die Altersgruppe 2 bis ≤ 5 und ab 5 Jahren vor. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studien	BMN 111-301	BMN 111-206
Publikationen / Konferenzen	Savarirayan 2020 [44], Savarirayan 2020 [45], Savarirayan 2020 [54], Savarirayan 2021 [55], Polgreen 2020 [38] Irving 2021 [34] Irving 2022 [35]	Irving 2022 [51] Polgreen 2023 [42]
Studienberichte und Analysen	CSR BMN 111-301 Final [73] SAP BMN 111-301 [74] Data Monitoring Committee Charter BMN 111-301 und BMN 111-302 [75] Zusätzliche Analysen BMN 111-301: AE [76] AGV [77] BOD-propRT [78] HzS [79] PedsQL [80] QoLISSY [81] U-L BSR [82] WeeFIM [83] Subgruppenanalysen BMN 111-301: Efficacy [84] QoL [85] Safety [86]	CSR BMN 111-206 Final [87] SAP BMN 111-206 [88] Zusätzliche Analysen BMN 111-206: AE [89] AGV [90] BOD-propRT [91] HzS [92] ITQoL [93] U-L BSR [94] WeeFIM [95] Subgruppenanalysen BMN 111-206: Efficacy [96] QoL [97] Safety [98]
Studienregistereinträge	NCT 03197766 [59]	NCT 03583697 [65]

	WHO: NCT 03197766 [60] EudraCT: 2015-003836-11 [61] AMICE: 2015-003836-11 [62] WHO : 2015-003836-11 [63] JPRN-JapicCTI-184167 [64]	WHO: NCT 03583697 [66] EudraCT: 2016-003826-18 [67] WHO: 2016-003826-18 [68]
--	--	--

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-117: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BMN 111-302	ja	ja	laufend	12/2017 – voraussichtlich 12/2024 Dauer: Erreichen der annähernd finalen Erwachsenengröße oder 5 Jahre Datenschnitte 31. Oktober 2019 und 02. November 2020 und 25. Februar 2022	Vosoritid 15 µg/kg
BMN 111-202	ja	ja	abgeschlossen	01/2014 – 10/2017 Dauer: 6 Monate (Optional 18 Monate)	Vosoritid 2.5 µg/kg Vosoritid 7.5 µg/kg Vosoritid 15 µg/kg Vosoritid 30 µg/kg
BMN 111-205	ja	ja	laufend	Beginn: 01/2016 Dauer: Erreichen der annähernd finalen Erwachsenengröße oder 5 Jahre Datenschnitte 20. November 2019 und 25 Februar 2022	Vosoritid 15 µg/kg
BMN 111-208	nein	ja	laufend	06/2019 Dauer: Erreichen der annähernd finalen Erwachsenengröße	Vosoritid 15 µg/kg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BMN 111-603	nein	ja	laufend	Q4 2022 - laufend	Vosoritid 15 µg/kg
BMN 111-604	nein	ja	laufend	Dezember 2022 - 25. August 2023	Vosoritid 15 µg/kg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-117 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 12. Juli 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-117 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BMN 111-603	Die Studie BMN 111-603 ist noch laufend und die Rekrutierung ist noch nicht abgeschlossen.
BMN 111-604	Die Studie BMN 111-604 ist noch laufend und die Rekrutierung ist noch nicht abgeschlossen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-B.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

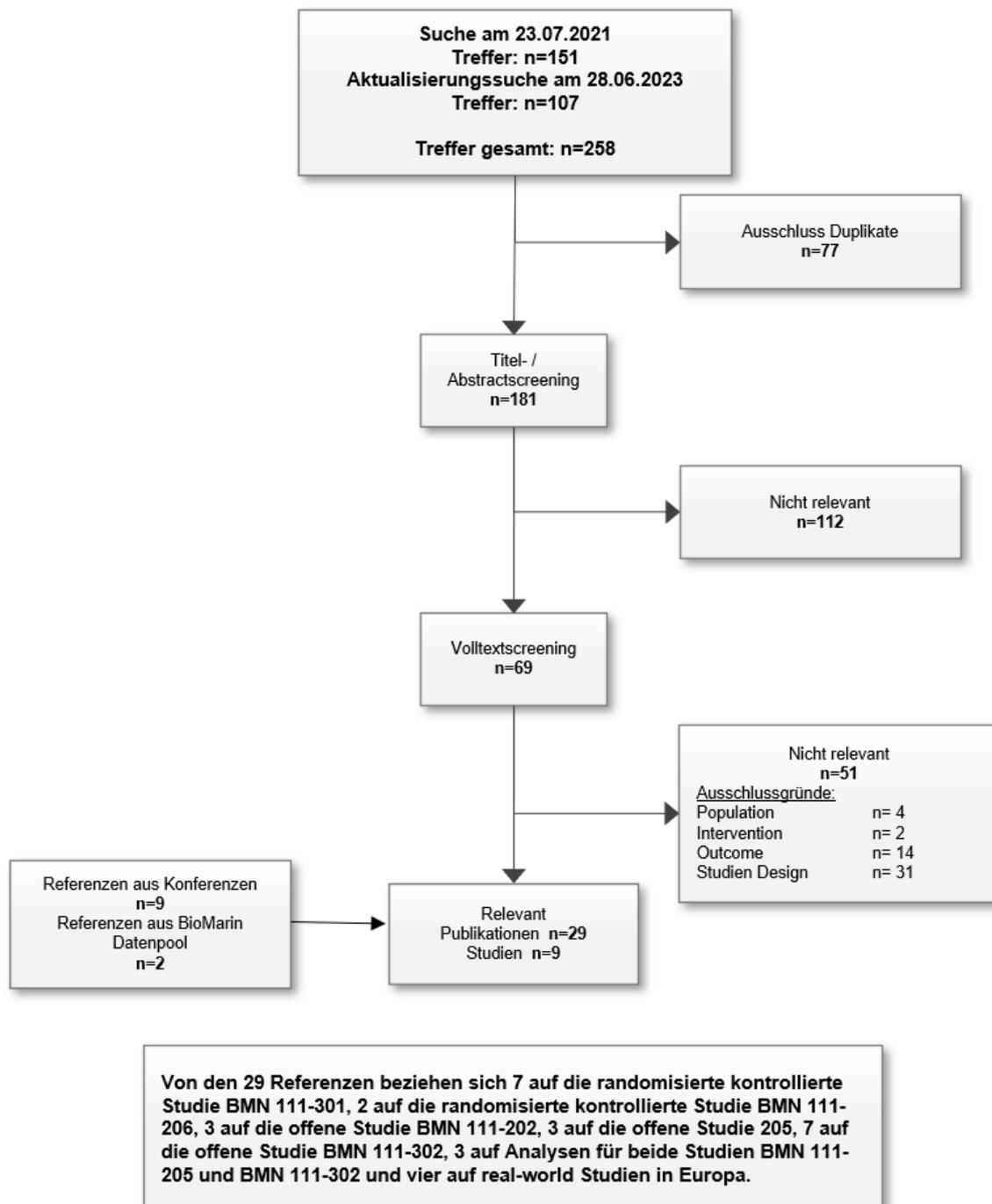


Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Suche auf der OVID-Plattform in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) nach Publikationen zu Studien des zu bewertenden Arzneimittels wurde am 23. Juli 2021 durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 28. Juni 2023 statt.

Insgesamt wurden 258 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 77 Dubletten verblieben 181 Treffer zur weiteren Selektion anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im ersten Schritt wurden die Titel und sofern vorhanden Abstracts auf Relevanz überprüft und 112 wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Die 69 verbliebenen Treffer wurden im Volltext gesichtet.

Nach dem Volltextscreening entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden 18 Publikationen, 9 Konferenzabstracts aus der Konferenzsuche und 2 Publikationen aus dem internen Datenpool von BioMarin eingeschlossen: Cormier-Daire 2022[30], Hoover-Fong 2021 [31], Irving 2015 [32], Irving 2018 [33], Irving 2021 [34], Irving 2022 [35], Irving 2022 [36], Palm 2022 [37], Polgreen 2020 [38], Polgreen 2021 [39], Polgreen 2022 [40], Polgreen 2023 [41], Polgreen 2023 [42], Savarirayan 2019 [43], Savarirayan 2020 [44], Savarirayan 2020 [45], Savarirayan 2021 [47], Savarirayan 2021 [47] Polgreen 2020 [38], Cormier-Daire 2022 [48], Hoover-Fong 2023 [49], Hoover-Fong 2023[50], Irving 2022 [51], Irving 2022 [52], Mohnike 2022 [53], Savarirayan 2020 [54], Savarirayan 2021 [55], BioMarin Investors 2021 [56], Leiva-Gea 2021 [57], Savarirayan 2021 [58]. Darunter sind 20 dem Kapitel weitere Untersuchungen zuzuordnen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-117) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-119: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BMN 111-302	NCT 03424018 [104, 105] EudraCT: 2017-002404-28 [106, 107]	ja	ja	laufend
BMN 111-202	NCT 02055157 [108, 109] EudraCT: 2013-004137-32 [110]	ja	ja	abgeschlossen
BMN 111-205	NCT 02724228 [111] EudraCT: 2015-004004-30 [112]	ja	nein	laufend
BMN 111-208	NCT 03989947 [113, 114] EudraCT: 2018-004364-6 [115, 116]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-119 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern erfolgte für ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und WHO ICTRP, AMIce / PharmNet.Bund und EMA Clinical Data am 23. Juli 2021. Eine Aktualisierungssuche fand am 28. Juni 2023 statt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-117) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-120: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
BMN 111-302	G-BA 2022 [15]	ja	ja	ja
BMN 111-202	G-BA 2022 [15]	ja	ja	ja
BMN 111-205	G-BA 2022 [15]	ja	ja	ja
BMN 111-208	G-BA 2022 [15]	ja	nein	ja
Stand 28. Juni 2023				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-120 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 4. August 2021 durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 28. Juni 2023 statt. Durch die Sichtung der Internet-Seite des G-BA wurde ein Nutzendossier zu Vosoritid identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-121: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
BMN 111-302	ja	ja	nein	ja [75, 117-123]	ja [104-107]	ja [36, 40, 41, 46, 47, 49, 52, 53, 56, 57]
BMN 111-202	ja	ja	nein	ja [124, 125]	ja [108-110]	ja [32, 33, 43]
BMN 111-205	ja	ja	nein	ja [126-131]	ja [111, 112]	ja [31, 36, 39, 40, 50, 52]
BMN 111-208	nein	ja	nein	ja [132-134]	ja [113-116]	nein
RWD - EAP - Erstbehandlungen in versch. Ländern	nein	nein	ja	nein	nein	ja [30, 37, 48, 58]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>RWD: Real-world data; EAP: Early Access Program</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-D zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-122: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BMN 111-302	Offene Phase 3- Langzeit- Erweiterungs- studie	Kinder mit ACH (5 bis <18 Jahre), die eine 1-jährige Behandlung in der Studie BMN 111- 301 abgeschlossen hatten	Vosoritid 15 µg/kg	Mindestens 5 Jahre oder bis zum Erreichen der NFAH (near-final adult height; der nahezu endgültigen Erwachsenengröße) Datenschnitt für Endpunkte Körperproportions- verhältnisse der Extremitäten, Lebensqualität (PedsQL TM , QoLISSY [®]) und Funktionelle Unabhängigkeit: 31. Oktober 2019 Datenschnitt für Unerwünschte Ereignisse: 02. November 2020 Datenschnitt für die Endpunkte AGV, z- Score Körpergröße, Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment: 25. Februar 2022	24 Zentren in 7 Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) 12/2017 – laufend	Primäre Endpunkte: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) z-Score Körpergröße Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Sicherheit und Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) Sekundäre Endpunkte: Körperproportionsverhältnis se der Extremitäten Lebensqualität (PedsQL TM , QoLISSY) Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM [®])

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMN 111-202	Offene Phase 2-Dosiseskalations-Studie	Kinder mit ACH (5 bis 14 Jahre)	<p>Vosoritid</p> <p>Kohorte 1: 2,5 µg/kg (n=8)</p> <p>Kohorte 2: 7,5 µg/kg (n=8)</p> <p>Kohorte 3: 15,0 µg/kg (n=10)</p> <p>Kohorte 4: 30,0 µg/kg (n=9)</p>	<p>6 Monate Dosisfindung, anschließend 18 Monate optionale Verlängerung (mit initialer oder erhöhter Dosis), insgesamt 24 Monate</p>	<p>9 Zentren in 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich)</p> <p>01/2014 – 10/2017</p>	<p>Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)</p> <p>z-Score Körpergröße</p> <p>Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment</p> <p>Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten</p> <p>[nach 6 Monaten und insgesamt 24 Monaten]</p>
BMN 111-205	Offene Verlängerungsstudie	Kinder mit ACH, die die Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben	<p>Vosoritid</p> <p>Kohorte 1 (n=6)</p> <p>Kohorte 2 (n=6)</p> <p>Kohorte 3 (n=10)</p> <p>Kohorte 4 (n=8)</p>	<p>2 Jahre Studie BMN 111-202, gefolgt von Langzeitbehandlung in BMN 111-205, bis zum Erreichen der NFAH (near-final adult height; der nahezu endgültigen Erwachsenengröße) oder 5 Jahre, falls NFAH früher eintritt</p> <p>Datenschnitt: 20. November 2019</p> <p>Datenschnitt für die Endpunkte AGV, z-Score Körpergröße, Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment: 25. Februar 2022</p>	<p>9 Zentren in 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich)</p> <p>01/2016 – laufend</p>	<p>Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)</p> <p>z-Score Körpergröße</p> <p>Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment</p> <p>Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>BMN 111-208</p>	<p>Offene Verlängerungsstudie</p>	<p>Kinder mit ACH, die die Studie BMN 111-206 abgeschlossen haben</p>	<p>Altersentsprechende Dosis Vosoritid n=73 Kohorte 1 (0 bis <6 Monate) n=11 Kohorte 2 (≥6 bis <24 Monate) n=22 Kohorte 3 (≥24 bis <60 Monate) n=34 Kohorte 4 (≥60 Monate) n=6</p>	<p>Langzeitbehandlung bis die Probanden annähernd die endgültige Größe eines Erwachsenen erreichen</p> <p>Datenschnitt für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment: 26. Januar 2022</p> <p>Datenschnitt für Vergleiche mit externen Kontrollen des Endpunkts z-Score Körpergröße: 19. Dezember 2022</p>	<p>16 Zentren in vier Ländern (USA, Australien, UK, Japan) 06/2019 - laufend</p>	<p>Primäre Endpunkte: Langfristige Sicherheit und Verträglichkeit z-Score Körpergröße</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten Lebensqualität (ITQoL) Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM®)</p>
--------------------	-----------------------------------	---	---	--	---	--

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Vosoritid	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
BMN 111-302	15 µg/kg Vosoritid Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen den vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch, Gesäß)	Keine Vorbehandlung. Verabreichung möglichst zur selben Tageszeit. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 240 bis 300 ml Flüssigkeit trinken (z. B. Wasser, Milch, Saft).
BMN 111-202	6-Monate: Kohorte 1: 2,5 µg/kg Vosoritid Kohorte 2: 7,5 µg/kg Vosoritid Kohorte 3: 15,0 µg/kg Vosoritid Kohorte 4: 30,0 µg/kg Vosoritid Einmal tägliche subkutane Injektion, mit Rotation zwischen den vier Injektionsstellen (Oberschenkel, Oberarmrückseite, Bauch, Gesäß) 18 Monate Verlängerung: gleiche Dosis wie im 6-Monats- Zeitraum oder Dosistitration auf 7,5 und 15 µg/kg Vosoritid (Kohorten 1 und 2)	Keine Vorbehandlung. Vosoritid wurde morgens verabreicht. Die Probanden sollten ein angemessenes Frühstück einnehmen. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 250 ml Flüssigkeit (z. B. Wasser, Milch, Saft usw.) trinken.
BMN 111-205	Alle Probanden in BMN 111-205 erhielten weiterhin die dieselbe Dosis Vosoritid, die sie beim Abschluss der Studie BMN 111- 202 erhalten hatten. Die Probanden wurden den Kohorten sequenziell zugewiesen. Kohorte 4: ab Woche 182 für Probanden mit 30 µg/kg Dosisreduktion auf 15 µg/kg	Keine Vorbehandlung. Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben. In der Stunde vor der Injektion sollten alle Probanden etwa 250 ml Flüssigkeit trinken (z. B. Wasser, Milch, Saft). Wenn eine kürzlich aufgetretene akute Erkrankung mit Volumendepletion (z. B. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) vor der Verabreichung des Studienmedikaments nicht vollständig abgeklungen war, sollte das Studienmedikament vorübergehend unterbrochen werden, bis sich der Hydratationsstatus verbessert hatte.
BMN 111-208	Alle Probanden, erhalten die in BMN 111-206 festgelegte altersgemäße Dosis Vosoritid. Mit zunehmendem Alter der Probanden wird die Dosis entsprechend angepasst. (30 ug/kg, wenn <24 Monate alt, 15 ug/kg, wenn ≥24 Monate alt. Umstellung der Dosis bei Visite unmittelbar vor 2. Geburtstag)	Keine Vorbehandlung Die Probanden sollten vor der Verabreichung eine angemessene Nahrungsaufnahme haben und in der Stunde vor der Verabreichung gut hydriert und ernährt sein.

<p>Einmal tägliche subkutane Injektion.</p> <p>Kohorte 1: 15 µg/kg</p> <p>Kohorte 2: von 15 µg/kg auf 30 µg/kg angepasst</p> <p>Dosisanpassung bei der Visite unmittelbar vor dem zweiten Geburtstag auf 15 µg/kg</p> <p>Kohorte 3: anfänglich 30 µg/kg, Dosisanpassung bei der Visite unmittelbar vor dem zweiten Geburtstag auf 15 µg/kg</p>
--

Studie BMN 111-302

Tabelle 4-124: Demografische Daten an Tag 1 der aktiven Studienmedikation der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Merkmals	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Gesamt (N=119)
Alter an Tag 1 (Jahre)			
n	61	58	119
Mean (SD)	10,07 (2,48)	8,26 (2,42)	9,18 (2,60)
Median	10,29	7,59	9,22
Min; Max	6,1; 15,9	5,1; 13,1	5,1; 15,9
Alter an Tag 1, n (%)^a			
≥ 5 bis < 8 Jahre	15 (24,6)	31 (53,4)	46 (38,7)
≥ 8 bis < 11 Jahre	21 (34,4)	16 (27,6)	37 (31,1)
≥ 11 bis < 15 Jahre	24 (39,3)	11 (19,0)	35 (29,4)
≥ 15 bis < 18 Jahre	1 (1,6)	0	1 (0,8)
Geschlecht, n (%)^a			
Männlich	33 (54,1)	30 (51,7)	63 (52,9)
Weiblich	28 (45,9)	28 (48,3)	56 (47,1)
Ethnie, n (%)^a			
Weiß	41 (67,2)	44 (75,9)	85 (71,4)
Asiatisch	12 (19,7)	9 (15,5)	21 (17,6)
Andere	8 (13,1)	7 (12,1)	15 (12,6)
Japanisch	4 (6,6)	2 (3,4)	6 (5,0)
Mehrfach	6 (9,8)	2 (3,4)	8 (6,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (3,3)	3 (5,2)	5 (4,2)
Ethnizität, n (%)^a			
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	54 (88,5)	57 (98,3)	111 (93,3)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	7 (11,5)	1 (1,7)	8 (6,7)
Max, Maximum; Min, Minimum; plc, Placebo; vos, Vosoritid; SD, Standardabweichung [standard deviation].			
^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.			
Tag 1 ist der Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments.			
Quelle: CSR BMN 111-302 vom 17.Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 10.2.1.1, Tabelle 14.1.6.			

Die Daten bleiben unverändert auch für die neuen Datenschnitte 2. November 2020 (Interim CSR vom 24. Juni 2021) und 25. Februar 2022 (Efficacy Update Report).

Tabelle 4-125: Baseline Charakteristika an Tag 1 der aktiven Studienmedikation der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Merkmal	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Gesamt (N=119)
Tanner Stadium^a, n (%)^b			
I	42 (68,9)	47 (81,0)	89 (74,8)
> I	18 (29,5)	11 (19,0)	29 (24,4)
Nicht erhoben	1 (1,6)	0	1 (0,8)
Gewicht (kg)			
n	61	58	119
Mean (SD)	27,53 (9,92)	22,73 (8,02)	25,19 (9,32)
Median	26,00	21,15	24,00
Min; Max	13,0; 74,5	13,6; 53,0	13,0; 74,5
Gewichts z-Score			
n	61	58	119
Mean (SD)	-1,59 (1,51)	-1,48 (1,17)	-1,54 (1,35)
Median	-1,74	-1,27	-1,41
Min; Max	-5,3; 2,4	-4,8; 1,6	-5,3; 2,4
BMI (kg/m²)			
n	61	58	119
Mean (SD)	23,52 (5,90)	22,09 (3,29)	22,82 (4,84)
Median	22,55	21,56	22,04
Min; Max	16,8; 61,0	17,7; 34,6	16,8; 61,0
BMI z-Score			
n	61	58	119
Mean (SD)	1,65 (0,58)	1,86 (0,61)	1,75 (0,60)
Median	1,72	1,90	1,81
Min; Max	-0,4; 3,1	0,2; 3,2	-0,4; 3,2
BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; plc, Placebo; vos, Vosoritid; SD, Standardabweichung [standard deviation]. ^a Das Tanner-Stadium (I, >I) wird anhand des Tanner-Stadiums der Genitalien und der Brust für Männer bzw. Frauen bestimmt. ^b Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Tag 1 ist der Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments entweder in Studie BMN 111-301 oder in Studie BMN 111-302. Quelle: CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 10.2.2.1.1, Tabelle 14.1.7.1. Die Daten bleiben unverändert auch für die neuen Datenschnitte 2. November 2020 (Interim CSR vom 24. Juni 2021) und 25. Februar 2022 (Efficacy Update Report).			

Tabelle 4-126: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-302 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Wachstumsmessung (Einheit)	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Gesamt (N=119)
AGV (cm/Jahr)			
n	61	58	119
Mean (SD)	3,77 (1,29)	4,26 (1,54)	4,01 (1,43)
Median	3,73	4,14	3,97
Min; Max	0,8; 7,0	-0,1; 6,9	-0,1; 7,0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

z-Score Körpergröße			
n	61	58	119
Mean (SD)	-5,14 (1,09)	-5,09 (1,11)	-5,12 (1,09)
Median	-5,11	-5,12	-5,11
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,7; -1,1	-7,8; -1,1
Stehhöhe (cm)			
n	61	58	119
Mean (SD)	106,87 (10,84)	100,10 (12,08)	103,57 (11,91)
Median	108,07	98,40	103,47
Min; Max	84,9; 134,0	80,1; 136,8	80,1; 136,8
Sitzhöhe (cm)			
n	61	58	119
Mean (SD)	70,75 (6,10)	66,16 (6,26)	68,51 (6,57)
Median	71,47	65,17	69,10
Min; Max	58,3; 83,9	55,5; 80,5	55,5; 83,9
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment			
n	61	58	119
Mean (SD)	1,98 (0,18)	1,98 (0,20)	1,98 (0,19)
Median	1,96	2,01	1,99
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3	1,3; 2,4
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; Max, Maximum; Min, Minimum; plc, Placebo; SD, Standardabweichung [standard deviation]; vos, Vosoritid			
Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.			
Baseline AGV wurde definiert als [(Größe bei Post-Baseline Visite – Größe an Baseline)/(Datum der Post-Baseline Visite – Datum Baseline Untersuchung)] x 365,25.			
z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.			
Quelle: CSR BMN 111-302 vom 17.Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 10.2.2.2.1, Tabelle 14.1.7.2			

Studie BMN 111-202

Tabelle 4-127: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Merkmal	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=8)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=8)	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Alter bei Screening (Jahre)					
n	8	8	10	9	35
Mean (SD)	7,3 (1,58)	8,3 (2,19)	8,0 (1,63)	6,9 (1,17)	7,6 (1,68)
Median	7,0	9,5	8,0	7,0	7,0
Min; Max	5; 10	5; 10	6; 11	5; 8	5; 11
≥5 bis <8 Jahre	6 (75,0%)	3 (37,5%)	4 (40,0%)	5 (55,6%)	18 (51,4%)
≥8 bis <10 Jahre	1 (12,5%)	1 (12,5%)	4 (40,0%)	4 (44,4%)	10 (28,6%)
≥10 bis ≤14 Jahre	1 (12,5%)	4 (50,0%)	2 (20,0%)	0	7 (20,0%)
Geschlecht					
Weiblich	5 (62,5%)	3 (37,5%)	6 (60,0%)	5 (55,6%)	19 (54,3%)
Männlich	3 (37,5%)	5 (62,5%)	4 (40,0%)	4 (44,4%)	16 (45,7%)
Ethnizität					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (100,0%)	8 (100,0%)	9 (90,0%)	7 (77,8%)	32 (91,4%)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0	0	1 (10,0%)	1 (11,1%)	2 (5,7%)
Nicht berichtet	0	0	0	1 (11,1%)	1 (2,9%)
Ethnie					
Weiß	7 (87,5%)	6 (75,0%)	5 (50,0%)	6 (66,7%)	24 (68,6%)
Asiatisch	0	1 (12,5%)	3 (30,0%)	3 (33,3%)	7 (20,0%)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (12,5%)	0	1 (10,0%)	0	2 (5,7%)
Andere	0	1 (12,5%)	1 (10,0%)	0	2 (5,7%)
Schambehaarung Tanner Stadium (Weiblich und Männlich)					
I	7 (87,5%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	34 (97,1%)
Nicht berichtet*	1 (12,5%)	0	0	0	1 (2,9%)
Brust Tanner Stadium (Nur weiblich)					
I	5 (100,0%)	3 (100,0%)	6 (100,0%)	5 (100,0%)	19 (100,0%)
Geschlechtsorgane Tanner Stadium (Nur männlich)					
I	2 (66,7%)	5 (100,0%)	4 (100,0%)	4 (100,0%)	15 (93,8%)
Nicht berichtet	1 (33,3%)	0	0	0	1 (6,3%)
Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] Der prozentuale Anteil des Tanner-Stadiums der Brust wird auf Grundlage der Anzahl der weiblichen Probanden berechnet. Der prozentuale Anteil der Genitalien im Tanner-Stadium wird auf Grundlage der Anzahl der männlichen Probanden berechnet. * Diese Person wurde mit 18 Monaten als Tanner 1 eingestuft, war also bei Studienbeginn Tanner 1. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.2.1.					

Tabelle 4-128: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Maß	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=8)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=8)	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N=8)	Alle Kohorten (N=34)
Stehhöhe (cm)					
n	8	8	10	8	34
Mean (SD)	96,04 (3,415)	101,32 (7,627)	104,61 (8,752)	97,70 (6,932)	100,19 (7,602)
Median	96,13	100,60	103,95	99,15	100,53
25., 75. Perzentile	93,3; 98,6	95,0; 107,4	100,9; 106,6	91,7; 103,9	94,5; 104,8
Min; Max	91,4; 101,0	91,6; 113,2	93,6; 126,1	87,0; 105,2	87,0; 126,1
Sitzhöhe (cm)					
n	8	8	10	8	34
Mean (SD)	64,54 (2,189)	67,66 (3,933)	68,31 (4,265)	64,55 (4,108)	66,39 (3,999)
Median	64,33	67,30	68,35	66,05	66,50
25., 75. Perzentile	62,9; 65,8	64,3; 70,9	65,9; 71,1	60,0; 67,2	64,2; 68,5
Min; Max	62,0; 68,5	63,1; 73,3	60,3; 74,6	59,8; 70,2	59,8; 74,6
Gewicht (kg)					
n	8	8	9	8	33
Mean (SD)	18,58 (2,223)	22,50 (4,099)	25,13 (5,736)	19,59 (2,859)	21,56 (4,666)
Median	19,00	23,30	25,10	20,65	20,60

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

25., 75. Perzentile	16,5; 20,0	18,2; 26,0	20,6; 25,9	16,6; 21,7	18,2; 24,4
Min; Max	15,6; 22,0	17,5; 27,7	18,2; 36,4	15,8; 23,2	15,6; 36,4
BMI (kg/m²)					
n	8	8	9	8	33
Mean (SD)	20,13 (2,089)	21,78 (2,100)	22,21 (2,694)	20,44 (1,038)	21,17 (2,184)
Median	20,21	21,06	22,51	20,05	20,52
25., 75. Perzentile	18,9; 21,5	20,1; 23,8	19,8; 23,6	19,7; 21,3	19,8; 22,5
Min; Max	16,5; 23,2	19,6; 24,8	19,7; 27,5	19,2; 22,1	16,5; 27,5
BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.2.2					

Studie BMN 111-205

Tabelle 4-129: Demographische Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen

Merkmal	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N=8)	Alle Kohorten (N=30)
Alter an Tag 1 der Studienmedikation^a (Jahre)					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	8,07 (1,43)	8,49 (2,37)	8,54 (1,54)	7,50 (0,95)	8,16 (1,57)
Median	7,62	8,72	8,40	7,54	8,00
Min; Max	6,9; 10,9	6,0; 10,8	6,3; 11,1	5,8; 8,7	5,8; 11,1
Alter an Tag 1^a, n (%)^b					
≥ 5 bis < 8 Jahre	4 (66,7)	3 (50,0)	4 (40,0)	4 (50,0)	15 (50,0)
≥ 8 bis < 11 Jahre	2 (33,3)	3 (50,0)	5 (50,0)	4 (50,0)	14 (46,7)
≥ 11 bis < 15 Jahre	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,3)
Geschlecht, n (%)^b					
Männlich	2 (33,3)	4 (66,7)	4 (40,0)	3 (37,5)	13 (43,3)
Weiblich	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (60,0)	5 (62,5)	17 (56,7)
Ethnie, n (%)^b					
Asiatisch	0	1 (16,7)	3 (30,0)	2 (25,0)	6 (20,0)
Japanisch	0	1 (16,7)	0	0	1 (3,3)
Andere	0	0	3 (30,0)	2 (25,0)	5 (16,7)
Andere	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,3)
Weiß	6 (100,0)	5 (83,3)	4 (40,0)	6 (75,0)	21 (70,0)
Aufgrund der Datenschutzbestimmungen für Patienten nicht angegeben	0	0	2 (20,0)	0	2 (6,7)
Ethnizität, n (%)^b					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0	0	1 (10,0)	1 (12,5)	2 (6,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	6 (100,0)	6 (100,0)	9 (90,0)	7 (87,5)	28 (93,3)
Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] ^a Tag 1 für die Studie BMN 111-202.					

^b Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.
Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 10.2.1.1

Tabelle 4-130: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-205 bei Beginn der Studie BMN 111-202 (FAS) - Weitere Untersuchungen

Merkmal	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N=8)	Alle Kohorten (N=30)
Tanner Stadium^a, n (%)^b					
I	5 (83,3)	6 (100,0)	10 (100,0)	8 (100,0)	29 (96,7)
Nicht erhoben	1 (16,7)	0	0	0	1 (3,3)
Gewicht (kg)					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	18,40 (2,60)	22,23 (4,76)	25,13 (5,74)	19,59 (2,86)	21,61 (4,91)
Median	18,00	21,90	25,10	20,65	20,60
Min; Max	15,6; 22,0	17,5; 27,7	18,2; 36,4	15,8; 23,2	15,6; 36,4
Gewichts z-Score					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	-2,62 (0,96)	-1,44 (0,39)	-0,92 (1,28)	-1,60 (0,67)	-1,56 (1,07)
Median	-2,96	-1,49	-0,77	-1,61	-1,48
Min; Max	-3,8; -1,4	-1,9; -1,0	-3,1; +1,0	-2,5; -0,7	-3,8; +1,0
BMI (kg/m²)					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	20,31 (2,33)	21,55 (1,93)	22,21 (2,69)	20,44 (1,04)	21,19 (2,16)
Median	20,38	21,06	22,51	20,05	20,52
Min; Max	16,5; 23,2	19,6; 24,6	19,7; 27,5	19,2; 22,1	16,5; 27,5
BMI z-Score					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	+1,52 (0,51)	+1,83 (0,45)	+1,77 (0,39)	+1,77 (0,40)	+1,73 (0,42)
Median	+1,62	+1,75	+1,61	+1,69	+1,68
Min; Max	+0,6; +2,1	+1,2; +2,5	+1,4; +2,5	+1,3; +2,4	+0,6; +2,5
BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]					
^a Das Tanner-Stadium (I, >I) wird anhand des Tanner-Stadiums der Genitalien und der Brust für Männer bzw. Frauen bestimmt.					
Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.					
Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der BMN 111-202 Studie (Tag 1 oder Screening).					
z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.					
Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 10.2.3.1.					

Tabelle 4-131: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-205 (FAS) - Weitere Untersuchungen

Merkmal	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N=8)	Alle Kohorten (N=30)
AGV (cm/Jahr), 12-Monats Intervall					
n	6	6	10	8	30

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	3,18 (1,24)	3,22 (1,06)	4,04 (1,41)	4,19 (1,19)	3,75 (1,28)
Median	3,08	3,08	3,94	4,27	3,66
Min; Max	1,8; 5,0	2,1; 5,1	1,6; 6,0	2,9; 6,7	1,6; 6,7
z-Score Körpergröße					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-6,06 (0,69)	-4,91 (0,77)	-4,61 (1,14)	-5,19 (0,75)	-5,12 (1,00)
Median	-6,21	-4,76	-4,85	-4,96	-4,94
Min; Max	-6,7; -4,8	-6,0; -3,9	-6,3; -2,6	-6,4; -4,3	-6,7; -2,6
Stehhöhe (cm)					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	95,11 (3,22)	101,07 (8,82)	104,61 (8,75)	97,70 (6,93)	100,16 (8,03)
Median	94,83	98,75	103,95	99,15	100,53
Min; Max	91,4; 100,2	91,6; 113,2	93,6; 126,1	87,0; 105,2	87,0; 126,1
Sitzhöhe (cm)					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	64,59 (2,14)	67,78 (4,65)	68,31 (4,27)	64,55 (4,11)	66,46 (4,18)
Median	64,33	66,40	68,35	66,05	66,10
Min; Max	62,0; 68,5	63,1; 73,3	60,3; 74,6	59,8; 70,2	59,8; 74,6
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	2,12 (0,08)	2,05 (0,17)	1,91 (0,23)	1,96 (0,18)	1,99 (0,19)
Median	2,12	2,02	1,98	1,89	2,02
Min; Max	2,0; 2,2	1,8; 2,4	1,4; 2,2	1,8; 2,2	1,4; 2,4
Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation] Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Der Wert an Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202 (Tag 1 oder Screening). z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 10.2.3.1.					

Studie BMN 111-208

Tabelle 4-132: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-208 (FAS) - Weitere Untersuchungen

Merkmal	Alter an Tag 1 von Vosoritid ^a (Monate)				Insgesamt N=73
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6	
Alter an Tag 1 der Studienmedikation^a (Monate)					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	5,41 (0,56)	17,60 (4,08)	42,30 (10,11)	69,55 (2,53)	31,54 (19,77)
Median	5,65	17,95	42,46	70,51	28,12
Min; Max	4,5; 5,9	8,7; 23,4	25,4; 59,8	66,0; 72,0	4,5; 72,0
Geschlecht, n (%)^b					
Männlich	5 (45,5)	11 (50,0)	19 (55,9)	2 (33,3)	37 (50,7)
Weiblich	6 (54,5)	11 (50,0)	15 (44,1)	4 (66,7)	36 (49,3)
Ethnie, n (%)^b					
Weiß	6 (54,5)	17 (77,3)	23 (67,6)	5 (83,3)	51 (69,9)
Asiatisch	3 (27,3)	4 (18,2)	9 (26,5)	1 (16,7)	17 (23,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Andere	2 (18,2)	3 (13,6)	4 (11,8)	0	9 (12,3)
Japanisch	1 (9,1)	1 (4,5)	5 (14,7)	1 (16,7)	8 (11,0)
Andere	1 (9,1)	1 (4,5)	1 (2,9)	0	3 (4,1)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0	0	1 (2,9)	0	1 (1,4)
Aufgrund der Datenschutzbestimmun- gen für Patienten nicht angegeben	1 (9,1)	0	0	0	1 (1,4)
Ethnizität, n (%)^b					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	9 (81,8)	20 (90,9)	32 (94,1)	6 (100,0)	67 (91,8)
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (18,2)	2 (9,1)	2 (5,9)	0	6 (8,2)
Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]					
^a Tag 1 war der Tag der ersten Vosoritid-Dosis entweder in der Studie 111-206 (Vosoritid/Vosoritid-Teilnehmer) oder in der Studie 111-208 (Placebo/Vosoritid-Teilnehmer).					
^b Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Teilnehmer in der vollständigen Analysegruppe (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.					
Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 10.2.1.1 und Tabelle 14.1.6					

Tabelle 4-133: Baseline Charakteristika der Studienpopulation der Studie BMN 111-208 (FAS) - Weitere Untersuchungen

Merkmal	Alter an Tag 1 von Vosoritid ^a (Monate)				Insgesamt N=73
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6	
Gewicht (kg)					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	5,87 (0,60)	9,19 (0,89)	13,32 (2,38)	19,55 (6,23)	11,47 (4,36)
Median	5,88	9,24	13,35	16,75	10,70
Min; Max	5,2; 6,9	7,0; 10,7	8,7; 19,1	14,8; 30,8	5,2; 30,8
Gewichts z-Score^b					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	-1,67 (0,85)	-1,85 (0,73)	-1,34 (1,41)	-0,64 (1,94)	-1,49 (1,24)
Median	-1,49	-1,66	-0,89	-1,34	-1,53
Min; Max	-3,0; -0,4	-3,5; -0,7	-4,4; 0,9	-2,4; 2,4	-4,4; 2,4
BMI^c (kg/m²)					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	18,15 (1,36)	19,34 (1,41)	20,82 (2,15)	22,76 (4,69)	20,13 (2,46)
Median	18,12	19,48	20,77	20,60	19,84
Min; Max	16,3; 19,8	17,1; 21,6	15,5; 26,1	18,7; 30,3	15,5; 30,3
BMI z-Score^{b,d}					
n	0	0	34	6	40
Mean (SD)	NA	NA	2,62 (0,95)	2,38 (0,66)	2,58 (0,91)
Median	NA	NA	2,70	2,27	2,69
Min; Max	NA	NA	-0,6; 4,4	1,7; 3,4	-0,6; 4,4
BMI, Body Mass Index; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]					
^a Tag 1 war der Tag der ersten Vosoritid-Dosis entweder in der Studie 111-206 (Vosoritid/Vosoritid-Teilnehmer) oder in der Studie 111-208 (Placebo/Vosoritid-Teilnehmer).					

^b Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.

^c Bei der für die Berechnung des BMI verwendeten Körpergröße hatte bei Teilnehmern im Alter von < 24 Monaten die Körperlänge Vorrang vor der Stehhöhe. Im ersten Jahr der Behandlung, bei Teilnehmern im Alter von < 24 Monaten zu baseline und ≥ 24 Monaten in Woche 52, hatte die Körperlänge das ganze Jahr über Vorrang.

^d BMI-z-Scores wurden nur für Teilnehmer im Alter von 24 Monaten oder älter abgeleitet.

Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 10.2.2.1.1 und Tabelle 14.1.7.1

Tabelle 4-134: Baseline Wachstumsmaße der Studie BMN 111-208 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Wachstumsmessung (Einheit)	Alter an Tag 1 von Vosoritid ^a (Monate)				Insgesamt N=73
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6	
AGV^b (cm/Jahr)					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	22,03 (3,87)	10,61 (3,75)	5,49 (1,78)	4,80 (0,91)	9,47 (6,44)
Median	22,32	9,91	5,41	4,79	6,68
Min; Max	16,4; 30,2	3,9; 18,5	0,6; 10,5	3,8; 6,1	0,6; 30,2
z-Score Körpergröße^c					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	-3,42 (0,99)	-3,63 (0,75)	-4,72 (1,04)	-4,71 (1,10)	-4,19 (1,10)
Median	-3,30	-3,73	-4,41	-4,90	-4,08
Min; Max	-5,7; -2,2	-4,8; -2,1	-6,8; -3,1	-5,9; -2,8	-6,8; -2,1
Stehhöhe (cm)					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	56,83 (2,03)	68,98 (4,08)	79,72 (4,87)	91,86 (4,65)	74,03 (10,61)
Median	56,53	68,43	78,38	90,17	75,00
Min; Max	54,5; 60,1	62,2; 79,2	69,6; 89,3	88,7; 100,9	54,5; 100,9
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment					
n	11	22	34	6	73
Mean (SD)	3,03 (0,45)	2,62 (0,24)	2,31 (0,22)	2,11 (0,18)	2,49 (0,38)
Median	3,07	2,59	2,32	2,15	2,45
Min; Max	2,5; 4,0	2,3; 3,1	1,7; 2,7	1,9; 2,3	1,7; 4,0
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; Max, Maximum; Min, Minimum; plc, Placebo; SD, Standardabweichung [standard deviation]; vos, Vosoritid					
^a Tag 1 war der Tag der ersten Vosoritiddosis in Studie 111-206 (Vosoritid/Vosoritid-Teilnehmer) oder Studie 111-208 (Placebo/Vosoritid-Teilnehmer).					
^b Für Teilnehmer, die zu Beginn der Vosoritid-Behandlung 0 bis < 6 Monate alt waren, ist die Ausgangs-AGV definiert als [(Größe bei Baseline - letzte Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1)/(Datum der Baseline-Bewertung - Datum der letzten Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1)] x 365,25. Für alle anderen Teilnehmer wird stattdessen die Körpergröße 6 Monate vor Tag 1 der Behandlung mit Vosoritid verwendet.					
^c Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.					
Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 10.2.2.2.1 und Tabelle 14.2.7.2					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie BMN 111-302

Die Studie BMN 111-302 ist eine laufende offene, multizentrische Phase-3-Langzeitverlängerungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid auf die Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern mit ACH. Studienteilnehmer, die eine einjährige Behandlung mit Vosoritid oder Placebo in der übergeordneten randomisierten kontrollierten Studie BMN 111-301 abgeschlossen hatten, waren zur Teilnahme an der Langzeitverlängerungsstudie BMN 111-302 berechtigt.

Primäres Ziel der Studie ist die Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit gemessen als Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (Annualized Growth Velocity, AGV), z-Score Körpergröße sowie das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. Sekundäre Ziele sind die Veränderung der Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten, gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQLTM, QoLISSY[®]) sowie funktionelle Selbständigkeit.

Die Baselinevisite für BMN 111-302 war am gleichen Tag wie die letzte Behandlungs- und Abschlussvisite der Studie BMN 111-301 (in Woche 52) geplant. Die erste Dosis Vosoritid in Studie BMN 111-302 wurde am folgenden Tag in der Klinik verabreicht (Studientag 1), um sicherzustellen, dass die laufenden Probanden eine ununterbrochene Behandlung erhielten und um die Sicherheit derjenigen Probanden zu gewährleisten, die in der vorangegangenen Studie BMN 111-301 Placebo erhalten hatten und daher zum ersten Mal Vosoritid erhielten.

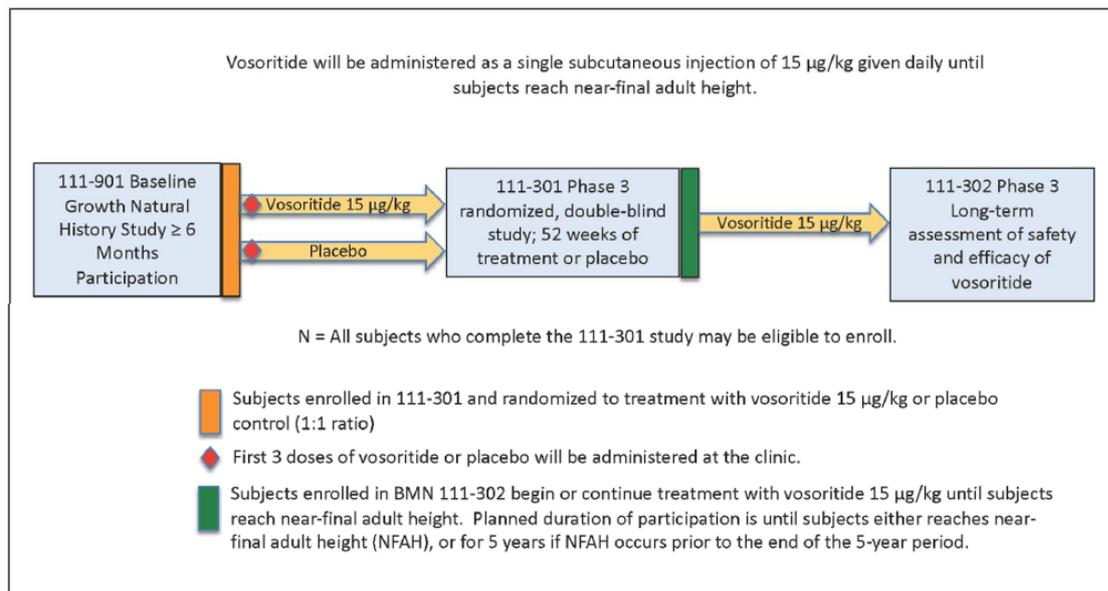


Abbildung 4-11: Studiendesign der Studie BMN 111-302

Vosoritid wird als einmalige subkutane Dosis von 15 µg/kg täglich über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren verabreicht oder bis die Studienteilnehmer ihre endgültige Körpergröße (NFAH; near final adult height) erreicht haben, definiert als Nachweis eines Wachstumsplattenschluss und <1,5 cm/Jahr Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit.

Bis zum Datenstichtag am 25. Februar 2022 wurden insgesamt 119 Probanden, die die Studie BMN 111-301 abgeschlossen hatten, in Studie BMN 111-302 aufgenommen (61 Probanden, die ursprünglich in BMN 111-301 zu Placebo randomisiert waren [plc/vos-Gruppe] und 58 Probanden, die ursprünglich zu Vosoritid randomisiert wurden [vos/vos-Gruppe]). Insgesamt 56 Teilnehmer der vos/vos-Gruppe waren mindestens 3,5 Jahre lang und 61 Teilnehmer der plc/vos-Gruppe waren mindestens 2,5 Jahre mit Vosoritid behandelt worden.

Insgesamt brachen acht Probanden die Studienbehandlung, vier davon auch die Studie ab. Drei Probanden brachen die Studie in der vos/vos-Gruppe ab (einer vor dem Besuch der Woche 104 in BMN 111-301/302 [d. h. vor dem 2-Jahres-Zeitpunkt] und zwei vor dem Besuch in Woche 130 der BMN 111-301/302 [d.h. nach dem 2-Jahres-Zeitpunkt]). Abbruchgründe waren Angst vor den täglichen Injektionen (2 Probanden) und eine geplante Gliedmaßenverlängerungsoperation (1 Proband). In der plc/vos-Gruppe brach ein Proband die Studie wegen einer geplanten Gliedmaßenverlängerungsoperation nach Woche 104 ab. Insgesamt wurden also in der vos/vos-Gruppe 57 Probanden und in der plc/vos-Gruppe 60 Probanden mindestens 2 Jahre lang behandelt. Darüber hinaus haben bis zum Stichtag 34 Probanden der vos/vos-Gruppe und 3 Probanden der plc/vos-Gruppe den Besuch in Woche 182 und jeweils 8 Probanden und 1 Proband den Besuch in Woche 208 abgeschlossen.

Die Probanden in der plc/vos-Gruppe waren im Vergleich zu denen in der vos/vos-Gruppe etwas älter. Dies war zu erwarten, da das Alter der Placebo-Patienten bei Studienbeginn in der Studie BMN 111-301 etwas höher war. Die plc/vos Probanden begannen mit Vosoritid,

nachdem sie in der Studie BMN 111-301 ein Jahr lang Placebo erhalten hatten. Das mittlere (SD) Alter an Tag 1 (Datum der ersten Dosis der aktiven Behandlung) in der vos/vos-Gruppe betrug (8,26 [2,42] Jahre, medianes Alter 7,59 Jahre) verglichen mit der plc/vos-Gruppe (10,07 [2,48] Jahre, medianes Alter 10,29 Jahre). Insgesamt gab es eine ähnliche Verteilung von männlichen (52,9%) und weiblichen (47,1%) Probanden. Von den eingeschlossenen Probanden war die Mehrheit weiß; 71,4 % waren weiß, während 17,6 % asiatischer Herkunft, 6,7 % mehrfacher Herkunft und 4,2 % schwarzer oder afroamerikanischer Herkunft waren (Tabelle 4-124). Der gesamte mittlere z-Score für Gewicht an Baseline war -1,54 SD unterdurchschnittlich und der gesamte mittlere BMI-z-Score lag 1,75 SD über dem Durchschnitt.

Insgesamt waren 74,8% der Probanden präpubertär (Tanner-Stadium I) und 24,4% waren Tanner-Stadium >I. Es gab eine höhere Anzahl von Probanden im Tanner-Stadium >I in der plc/vos Gruppe im Vergleich zur vos/vos-Gruppe bei Studienbeginn (29,5 % bzw. 19,0 %). Das fortgeschrittenere Tanner-Profil der plc/vos-Gruppe ist auf ihr höheres Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie zurückzuführen. Das mittlere (SD) Alter an Tag 1 der plc/vos-Probanden betrug 10,07 (2,48) Jahre im Vergleich zu 8,26 (2,42) Jahren bei vos/vos (Tabelle 4-124). Während der Studie erreichten 39/107 (36,4 %) Teilnehmer das Tanner-Stadium >I in Woche 52, 50/99 (50,5 %) Teilnehmer in Woche 104, 41/88 (46,6 %) Teilnehmer in Woche 130, 23/52 (44,2 %) Teilnehmer in Woche 156, 17/37 (45,9 %) Teilnehmer in Woche 182, 5/8 (62,5 %) Teilnehmer in Woche 208 und 1/1 (100,0 %) Teilnehmer in Woche 234 und 260.

Bei Studienbeginn betrug die mittlere Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in der plc/vos-Gruppe 3,77 (SD 1,29) cm/pro Jahr und in der vos/vos-Gruppe 4,26 (SD 1,54), was damit übereinstimmt, dass die Probanden in der plc/vos-Gruppe etwas älter sind. Der mittlere z-Score Körpergröße war in beiden Gruppen ähnlich: für die plc/vos Gruppe, - 5,14 (SD 1,09); und vos/vos-Gruppe, - 5,09 (SD 1,11). Die mittlere Steh- und Sitzhöhe in der plc/vos-Gruppe war höher als in der vos/vos-Gruppe, was ebenfalls durch den Altersunterschied in den beiden Gruppen erklärt werden kann. Das mittlere Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment lag in beiden Gruppen nahe bei 2 (1,98) (Tabelle 4-126).

Die Wirksamkeits-Analysen umfassen Daten aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302. Die Studie BMN 111-901 ist eine nicht-interventionelle, multizentrische, multinationale Studie zur Erhebung von Wachstumsmessungen bei pädiatrischen Probanden mit ACH, die für eine spätere Rekrutierung in zukünftigen Studien des pharmazeutischen Unternehmers in Betracht kommen. Die Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit basieren auf den Daten der ersten Dosis von Vosoritid, wobei Tag 1 der erste Tag ist, an dem die Probanden eine aktive Vosoritid-Behandlung erhalten. Für Probanden in der Vosoritid-Gruppe in BMN 111-301 (als vos/vos-Gruppe bezeichnet) ist Tag 1 der erste Tag der Behandlung in Studie BMN 111-301; für Probanden, die in Studie BMN 111-301 Placebo erhalten haben (als plc/vos-Gruppe bezeichnet), wird dies der erste Tag der Behandlung in Studie BMN 111-302 sein. Somit basieren die anfänglichen 52-Wochen-Daten für die vos/vos-Gruppe auf den Daten von Studie BMN 111-301, während die entsprechenden 52-Wochen-Daten für die plc/vos-Gruppe

auf den Daten aus Studie BMN 111-302 basieren. Folglich bezieht sich die Nomenklatur der Besuche auf die Anzahl der Wochen der Behandlung ab der ersten Vosoritid-Dosis.

Die Studie wird an insgesamt 24 Studienzentren in 7 Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) durchgeführt. Zwei Zentren aus Deutschland sind mit bisher insgesamt 9 Patienten beteiligt. Die Studie 302 ist noch laufend. Für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment liegt der Datenschnitt vom 25. Februar 2022 vor, bei dem nur die Wirksamkeitsendpunkte analysiert wurden. Die Resultate für die Endpunkte Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten, Lebensqualität (PedsQLTM, QoLISSY[®]) und Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM[®]) basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Oktober 2019 und die der unerwünschten Ereignisse auf dem Datenschnitt vom 2. November 2020.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Abschnitt 4.3.1.3.1.2 zu Studie BMN 111-301 wird gezeigt, dass der Größenzuwachs der behandelten Patienten genauso groß ist, wenn man eine deutsche Referenzpopulation oder eine europäische Kohorte mit Achondroplasie zugrunde legt. Da die BMN 111-302 Studie eine direkte Fortsetzung der BMN 111-301 Studie ist, lässt sich erwarten, dass auch hier die Resultate und die Quantifizierung des Zusatznutzens auf den deutschen Kontext übertragbar sind.

Studie BMN 111-202

Die Studie BMN 111-202 ist eine offene, sequenzielle, multizentrische Phase-2-Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei 35 Kindern im Alter von 5 bis einschließlich 14 Jahren mit einer klinischen Diagnose von ACH.

Die Studienteilnehmer hatten eine dokumentierte ACH, die durch einen Gentest bestätigt wurde und hatten mindestens eine 6-monatige Beurteilung ihrer Wachstumsgeschwindigkeit vor der Behandlung in der multizentrischen, multinationalen Beobachtungsstudie BMN 111-901 unmittelbar vor Studienbeginn sowie eine dokumentierte Stehhöhe mindestens 6 Monate (\pm 10 Tage) vor dem Screening-Besuch für BMN 111-202.

Die Studie war als Proof-of-Concept-Studie konzipiert. Primäres Ziel der Studie BMN 111-202 war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid. Sekundäre Zielkriterien waren die Veränderung im Vergleich zu Baseline der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, der Wachstumsparameter, der Körperproportionen (Oberarm-zu-Unterarm-Länge, Oberbein-zu-Unterbein-Länge und Ober- zu-Unterbein-Länge) sowie die Expositions- und PK-Profile. Ein klinisch relevanter Anstieg der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (Annualized Growth Velocity, AGV) wurde als im Bereich von 25-50 % Veränderung gegenüber Baseline liegend angesehen, obwohl die angestrebte Steigerung auf der Grundlage der laufenden umfassenden Sicherheits- und Sicherheit und Wirksamkeit von BMN 111 verfeinert werden konnte.

Die Studie begann mit einer Initialisierungsphase von 6 Monaten, gefolgt von einer optionalen, offenen Verlängerungsphase von ca. 18 Monaten, was eine Gesamtstudiendauer von 24 Monaten ergab. Probanden, die die Behandlung abbrachen oder nicht in die Langzeit-Follow-up-Studie übergingen, hatten eine 1-monatige Sicherheits-Nachuntersuchung. Das Grundprinzip für die Verlängerungsphase war, die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei Kindern Achondroplasie zu untersuchen und die längerfristigen Auswirkungen von Vosoritid auf das Wachstum bei diesen Kindern zu beurteilen.

Während der ersten sechs Monate wurden die Patienten in vier Kohorten mit einer einmal täglichen subkutanen Dosis von 2,5 µg/kg Körpergewicht (Kohorte 1), 7,5 µg/kg (Kohorte 2), 15,0 µg/kg (Kohorte 3), oder 30,0 µg/kg (Kohorte 4) behandelt. Die Dosis-Kohorten wurden sequenziell aus der BMN 111-901 Beobachtungsstudie rekrutiert. In der Open-Label-Erweiterung erlaubte das Protokoll eine Dosisescalation der Niedrigdosis-Kohorten basierend auf vorab spezifizierten Kriterien. Die Zieldosis der Open-Label-Erweiterungsphase sollte diejenige Dosis aus der ersten 6-Monats-Phase sein, die sich als gut verträglich erwiesen hat und zu einer Verbesserung der Wirksamkeit führte. Auf der Grundlage der sich abzeichnenden Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurde die Dosis nach 6 Monaten auf 7,5 µg/kg und dann auf 15,0 µg/kg in Kohorte 1 und auf 15,0 µg/kg in Kohorte 2 erhöht; Patienten in Kohorte 3 und Kohorte 4 erhielten weiterhin ihre ursprünglichen Dosen. Die Dosen konnten in jedem der üblichen subkutanen Injektionsbereichen rotierend verabreicht werden (z. B. Oberarm, Oberschenkel, Bauch, Gesäß).

Eine umfassende ambulante Sicherheitsüberwachung wurde für alle Probanden im Verlauf der ersten 10 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt, gefolgt von einer engmaschigen Überwachung während der gesamten Dauer der Studie. Die umfassende Sicherheitsüberwachung umfasste eine Beobachtung von mindestens 8 Stunden nach der Verabreichung den ersten 2 Tagen und mindestens 4 Stunden nach der Verabreichung an den Tagen 3 und 4. Nach dem Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem medizinischen Monitor von BioMarin konnten die Probanden länger beobachtet werden und/oder es konnten zusätzliche Besuche zur weiteren Sicherheitsbeurteilung an den Tagen 5 bis 9 stattfinden. Der Klinikbesuch an Tag 10 beendete den umfassenden ambulanten Sicherheitsüberwachungszeitraum.

Maximal 5 Kinder von jedem Geschlecht konnten in jede Kohorte aufgenommen werden, wenn die Gesamtgröße der Kohorte 8 oder 9 Probanden betrug und maximal 6 Kinder von jedem Geschlecht, wenn die Größe der Kohorte 10 Probanden betrug. Für jede Kohorte sollten 2 Sentinel-Probanden rekrutiert und überwacht werden. Eine Überprüfung der Daten durch Datenüberwachungskomitee (DMC) sollte stattfinden, nachdem beide Sentinel-Probanden Tag 10 erreicht hatten. Wenn die Abbruchkriterien nicht erfüllt waren, wurde nach Prüfung und Genehmigung durch das DMC der Rest der Kohorte aufgenommen.

Insgesamt nahmen 9 klinische Zentren aus 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich) an der Studie teil. Es wurden jeweils acht Kinder in die Kohorten 1 und 2, zehn in Kohorte 3 und neun in Kohorte 4 eingeschlossen.

Insgesamt lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Screenings bei 7,6 (1,68) Jahren, wobei die Altersspanne der teilnehmenden Probanden 5-11 Jahre betrug. Die Hälfte der Teilnehmer war zum Zeitpunkt der Einschreibung 5-8 Jahre alt. Die Behandlungsgruppe umfasste 19 (54,3 %) weibliche und 16 (45,7 %) männliche Teilnehmer. Vierundzwanzig (68,6%) Probanden waren weiß, 7 (20%) waren asiatisch, je 2 (5,7%) waren schwarz oder afroamerikanisch, oder anderer Ethnie. Alle Teilnehmer waren vorpubertär (Tanner-Stadium 1 der pubertären Entwicklung).

Zu Beginn der Studie betrug für alle Kohorten mittlere Stehhöhe (SD) 100,19 cm (7,602); die mittlere Sitzhöhe 66,39 cm (3,999); mittleres Gewicht: 21,56 kg (4,666) und mittlerer BMI: 21,17 (2,184).

Am Tag 183/6-Monats-Visite wurden die Probanden, die an der offenen Verlängerungsphase weiter teilnehmen wollten, gebeten, eine separate Einverständniserklärung für die Verlängerungsphase zu unterschreiben. Diese Probanden erhielten das Studienmedikament an Tag 184 der Initialphase, der gleichzeitig den Beginn der offenen Verlängerungsphase markierte. Das Medikament Behandlung wurde ohne Unterbrechung fortgesetzt. Probanden, die es ablehnten, an der Open-Label Verlängerungsphase ablehnten, kehrten am Tag 208 zur Sicherheitsbeobachtung zurück und verließen die Studie.

Der Datenschnittpunkt für die Studie BMN 111-202 war der Tag des letzten Besuchs des letzten Patienten, am 02. Oktober 2017. Die Datenbank wurde am 31. August 2018 gesperrt.

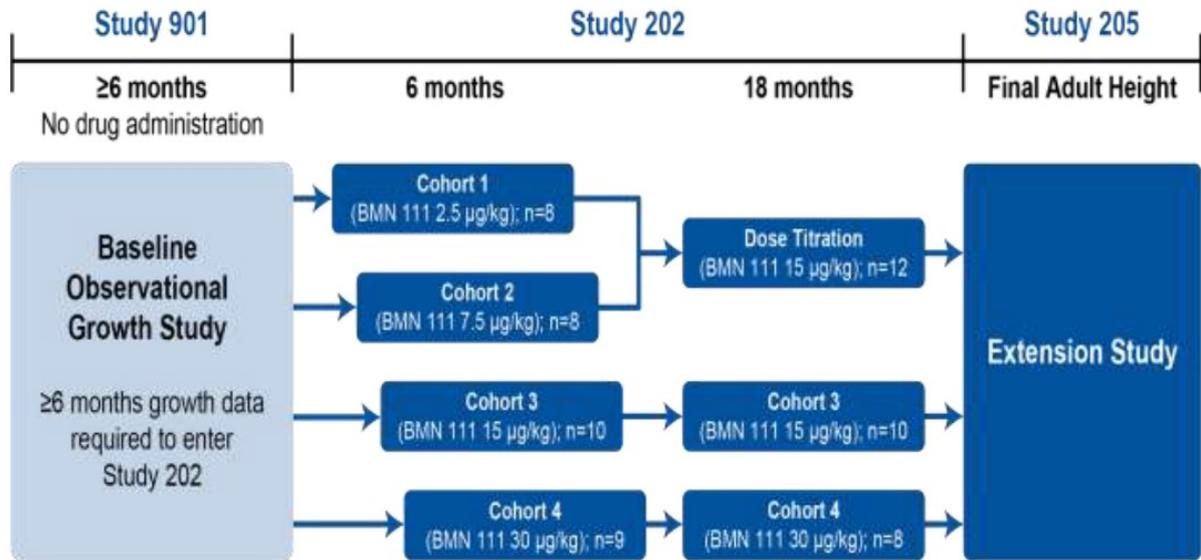


Abbildung 4-12: Studiendesign der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205

Studie BMN 111-205

Die Studie BMN 111-205 ist eine laufende multizentrische, offene Phase-2-Erweiterungsstudie zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Vosoritid-Behandlung bei Kindern mit ACH, die die Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben.

In Studie BMN 111-202 wurden die Probanden sequenziell in 4 Kohorten aufgenommen, um die folgenden täglichen Dosierungsschemata zu erhalten:

Kohorte 1: Probanden begannen mit einer Dosis von 2,5 µg/kg, wurden von 2,5 µg/kg auf 7,5 µg/kg hochdosiert und dann auf 15 µg/kg während der Erweiterungsstudie Studie BMN 111-205.

Kohorte 2: Probanden begannen mit einer Dosis von 7,5 µg/kg, wechselten von 7,5 µg/kg auf 15 µg/kg während der Erweiterungsstudie Studie BMN 111-205.

Kohorte 3: Probanden begannen mit einer Dosis von 15 µg/kg und erhielten weiterhin 15 µg/kg während der Erweiterungsstudie Studie BMN 111-205.

Kohorte 4: Probanden begannen mit einer Dosis von 30 µg/kg, erhielten weiterhin 30 µg/kg während der Verlängerungsphase von Studie BMN 111-202. Ab Woche 182 wurde für die Probanden mit 30 µg/kg die Dosis auf 15 µg/kg reduziert.

Probanden, die 2 Jahre der Vosoritid-Behandlung in Studie BMN 111-202 abgeschlossen hatten, konnten in die Verlängerungsstudie BMN 111-205 aufgenommen werden, um weiterhin die gleiche Dosis Vosoritid zu erhalten, die sie am Ende der Studie BMN 111-202 erhalten hatten (15 oder 30 µg/kg täglich). Bei Probanden der Kohorte 4 wurde die Dosis von 30 µg/kg während der zweijährigen Dauer der Studie BMN 111-202 verwendet und nach dem Wechsel zu BMN 111-205 für etwa drei Jahre und insgesamt fünf Jahre für beide Studien fortgesetzt. Ab Woche 182 wurde die Dosis gemäß Protokolländerung 5 von 30 µg/kg auf 15 µg/kg reduziert. Dies gründete auf Analysen der 42-Monats-Daten aus den Studien BMN 111-202/205, die zeigten, dass es keinen Unterschied in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Dosis von 15 µg/kg und 30 µg/kg gab. Die Probanden der Kohorte 4 wurden daher ab dem Besuch in Woche 182 auf die Dosis von 15 µg/kg umgestellt, um sicherzustellen, dass die vor und nach der Umstellung gewonnenen Daten für alle die gleiche Dauer aufweisen.

Der Baseline-Besuch für BMN 111-205 war der gleiche Tag wie der Abschluss der Behandlung und der Studie (Monat 24) für Studie BMN 111-202, bei dem die Zustimmung der Probanden eingeholt wurde.

Primäres Ziel der Studie BMN 111-205 war die Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid. Sekundäre Zielkriterien waren die Veränderung im Vergleich zu Baseline der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, der Wachstumsparameter und der Körperproportionen (Verhältnis Oberarm zu Unterarm Länge, Oberschenkellänge zu Unterschenkellänge und Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten).

Die Probanden sollten entweder bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH; near final adult height) oder für 5 Jahre nachbeobachtet werden, wenn NFAH vor dem Ende des 5-Jahres-Zeitraums eintrat.

Es wurden jeweils sechs Kinder in die Kohorten 1 und 2, zehn in Kohorte 3 und acht in Kohorte 4 eingeschlossen. Die demografischen Daten der 30 Probanden (Tabelle 4-129, Tabelle 4-130, und Tabelle 4-131) basieren auf den Daten die an Tag 1 von BMN 111-202 gesammelt wurden.

Das mittlere (SD) Alter der 30 Probanden an Tag 1 von BMN 111-202 lag zwischen 7,50 (0,95) Jahren (Kohorte 4) und 8,54 (1,54) Jahren (Kohorte 3), wobei Kohorte 4 im Durchschnitt jüngere Probanden im Vergleich zu den anderen 3 Kohorten aufgenommen hat. Insgesamt war die Hälfte der Probanden zum Zeitpunkt der Rekrutierung ≥ 5 bis < 8 Jahre alt (50%) und die andere Hälfte ≥ 8 bis < 11 Jahre (46,7%); es gab nur 1 Proband im Alter ≥ 11 bis < 15 Jahre, der in Kohorte 3 eingeschrieben wurde. Insgesamt waren 56,7% der eingeschriebenen Probanden weiblich und 43,3% männlich; die Kohorten 1, 3 und 4 hatten eine ähnliche Verteilung von männlichen und weiblichen Probanden mit mehr Mädchen als Jungen im Gegensatz zu Kohorte 2, die mehr weibliche als männliche Probanden hatte. Siebzig Prozent aller Probanden waren weiß, während 20% asiatischer Herkunft waren (Tabelle 4-127).

Mit Ausnahme von 1 Probanden, für den das Tanner-Stadium nicht angegeben wurde, waren alle Probanden, zu Studienbeginn, vorpubertär (Tanner-Stadium 1). Im Laufe der Studie erreichten 1/30 (3,3 %) Teilnehmer das Tanner-Stadium $>I$ in Monat 12, 7/30 (23,3 %) Teilnehmer in Monat 24 (Jahr 2; Ende von 111-202), 14/30 (46,7 %) Teilnehmer in Monat 36, 19/30 (63,3 %) Teilnehmer in Monat 48, 17/28 (60,7 %) Teilnehmer in Monat 60, 13/24 (54,2 %) Teilnehmer in Monat 72 und 6/13 (46,2 %) Teilnehmer in Monat 84 sowie 1/1 (100,0 %) Teilnehmer mit verfügbaren Daten in Monat 96 (Jahr 9; während 111-205).

z-Scores für Körpergröße, Gewicht und BMI in Studie BMN 111-202 wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Daten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß CDC abgeleitet [135]. Die Daten werden als Standardabweichungsscore (SD) über oder unter der altersspezifischen Referenz (was 0 entspricht) präsentiert.

Der gesamte mittlere Gewichts-z-Score bei Baseline war -1,56 SD. Das maximale Gewichtsdefizit wurde in Kohorte 1 (-2,62 SD) und das geringste in Kohorte 3 (-0,92 SD) beobachtet. Der mittlere BMI-z-Score betrug insgesamt +1,73 SD und war im Allgemeinen konsistent zwischen den Kohorten (Bereich +1,52 bis +1,83 SD über dem Durchschnitt) bei Studienbeginn.

Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unter der bevölkerungsspezifischen mittleren Körpergröße für Alter und Geschlecht [13, 136]. Wie bei dieser Krankheitspopulation erwartet, lagen die Daten für die einzelnen Wachstumsmaße bei Studienbeginn unter dem entsprechenden Bereich, der für ähnlich alte Kinder mit durchschnittlicher Statur beobachtet wurde. Die Basis-AGV wurde in Studie BMN 111-901 auf der Grundlage von Messungen der Stehhöhe, die mindestens 6 Monate vor dem Screening in BMN 111-202 erhoben wurden, ermittelt. Der Gesamtmittelwert (SD) der AGV betrug zu Beginn der Studie 3,75 (1,28) cm/Jahr. Über die vier Kohorten hinweg lag die mittlere (SD) AGV bei Studienbeginn zwischen 3,18 (1,24) und 4,19 (1,19) cm/Jahr, wobei die höchste AGV in Kohorte 4 beobachtet wurde.

Der mittlere z-Score der Körpergröße bei Studienbeginn betrug -5,12 SD, was auf ein signifikantes Defizit in der Größe hinweist. Das größte Größendefizit wurde in Kohorte 1 (-6,06 SD) beobachtet und das geringste in Kohorte 3 (-4,61 SD), was möglicherweise auf einen Probanden zurückzuführen ist, der sich einige Jahre vor Aufnahme in die Studie einer Operation zur Verlängerung der Gliedmaßen unterzog.

Die mittlere (SD) Stehhöhe bei Studienbeginn reichte von 95,11 (3,22) bis 104,61 (8,75) cm zwischen den Kohorten mit einem Gesamtmittelwert von 100,16 (8,03) cm. Das mittlere Verhältnis von Ober- zu Unterkörper betrug ungefähr 2 und war im Allgemeinen zwischen den Kohorten konsistent.

Die Studie BMN 111-205 ist noch laufend. Insgesamt nehmen 9 klinische Zentren aus 4 Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich) an der Studie teil. Der Interim Studienbericht enthält die Daten bis zum Datenschnitt am 20. November 2019. Die Analysen der Endpunkte der Studie BMN 111-205 enthalten die Daten von Beginn der Behandlung in Studie BMN 111-202 bis zum vorläufigen Datenschnitt am 20. November 2019 im Zwischenbericht der Studie BMN 111-205. Ein weiterer Efficacy Report mit dem Datenschnitt 25. Februar 2022 enthält Daten zu den Endpunkten Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. In diesem Datenschnitt wurden jeweils 2, 3, 5, und 6 Patienten für die Kohorten 1, 2, 3, und 4 eingeschlossen. Abbruchgründe der Studienmedikation sind Erreichen der NFAH (30%), Unerwünschte Ereignisse (3,3%), Verloren bei der Nachverfolgung (3,3%), Patientenentscheidung (23,3%), Arztentscheidung (3,3%), und Reiseunwilligkeit wegen COVID (3,3%). Insgesamt wurden die Patienten der Studien BMN 101-202/ BMN 101-205 8 Jahre begleitet (2 Jahre in der Studie BMN 101-202 und 6 Jahre in der Studie BMN 101-205).

Studie BMN 111-208

Die Studie BMN 111-208 ist eine laufende, multizentrische, offene Phase-2-Erweiterungsstudie zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Vosoritid-Behandlung bei Kindern mit ACH, die die Studie BMN 111-206 abgeschlossen haben.

In der Studie BMN 111-206 wurden 75 Patienten gestaffelt aufgenommen und in drei Behandlungsgruppen nach Alter stratifiziert eingeteilt. Alle Behandlungsgruppen wurden in einen Placebo- und einen Vosoritidarm randomisiert und enthielten zusätzlich noch mindestens drei Sentinel Patienten. Nach 52 bzw. 72 Wochen Behandlung bestand die Möglichkeit für Patienten aus Kohorten 1 und 2 bzw. aus Kohorte 3 die Behandlung mit Vosoritid bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH) in der Studie BMN 111-208 fortzusetzen. Während der Studie BMN 111-206 brachen zwei Patienten die Studie ab (auf eigenen Wunsch: n = 1; plötzlicher Kindstod unabhängig von der Vosoritidbehandlung: n = 1), sodass 73 Patienten die Studie BMN 111-206 beendeten.

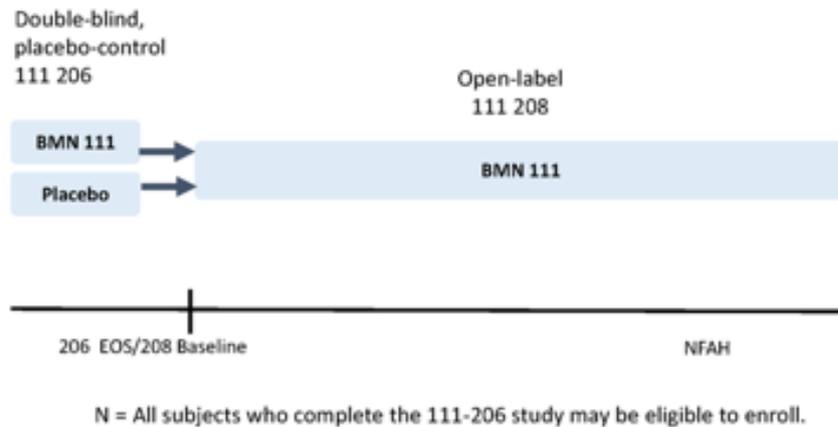


Abbildung 4-13: Studiendesign der Studie BMN 111-206 und BMN 111-208

Zum Datenschnitt am 26. Januar 2022 waren alle 73 Patienten in der Studie BMN 111-208 eingeschrieben und bekamen Vosoritid. Zu Beginn der Studie waren 11 Patienten 0 bis <6 Monate, 22 Patienten ≥ 6 bis <24 Monate, 34 Patienten ≥ 24 bis <60 Monate, und 6 Patienten ≥ 60 Monate alt. Insgesamt hatten 42 Patienten schon in der Studie BMN 111-206 Vosoritid erhalten und 31 wechselten von Placebo in BMN 111-206 zu Vosoritid in BMN 111-208.

Baseline wurde als die letzte Bewertung vor der ersten Vosoritid-Dosis definiert. Für die Teilnehmer, die bereits in der Studie BMN 111-206 Vosoritid erhielten (Vosoritid/Vosoritid-Gruppe) war die Baseline-Bewertung daher die gleiche wie in der Studie 111-206. Für die Teilnehmer, die erst ab Erweiterungsstudie BMN 111-208 Vosoritid erhielten (Placebo/Vosoritid-Gruppe) wurden die Baseline-Daten unmittelbar vor der ersten Verabreichung der Dosis in 111-208 ermittelt.

Das Alter der Teilnehmer reichte von 4,5 Monaten bis 72 Monaten. Insgesamt war der Anteil der männlichen (50,7 %) und weiblichen (49,3 %) Teilnehmer ähnlich hoch. Die Mehrheit der Teilnehmer war weiß [51 (69,9%)] und nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch [67 (91,8%)]. 17 (23,3 %) der Teilnehmer waren asiatischer Herkunft. Von diesen waren 8 (11,0%) Japaner. Drei Teilnehmer (4,1 %) waren multipler Herkunft, ein Teilnehmer war ein einheimischer Hawaiianer oder ein anderer Pazifikinsulaner und ein Teilnehmer machte aufgrund der Datenschutzbestimmungen für Patienten keine Angaben zur Rasse. Demographische Merkmale sind in Tabelle 4-132 zusammengefasst.

Die z-Scores für Gewicht und BMI wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC ermittelt. Die Daten werden als SDS über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (was 0 entspricht). Der gesamte mittlere Gewichts z-Score bei Baseline lag -1,49 SDS unter dem Durchschnitt und der gesamte mittlere BMI z-Score lag 2,58 SDS über dem Durchschnitt.

Der Mittelwert (SD) vom Endpunkt z-Score Körpergröße war mit zunehmendem Alter kleiner und reichte von -3,42 (0,99) bei Teilnehmern im Alter von 0 bis < 6 Monaten bis zu -4,71 (1,10)

bei Teilnehmern im Alter von ≥ 60 Monaten. Der Mittelwert (SD) der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit lag bei 22,03 (3,87) cm/Jahr bei Teilnehmern im Alter von 0 bis < 6 Monaten und bei 4,80 (0,91) cm/Jahr bei Teilnehmern im Alter von ≥ 60 Monaten. Der Mittelwert (SD) der Körpergröße reichte von 56,83 (2,03) cm bei Teilnehmern im Alter von 0 bis < 6 Monaten bis zu 91,86 (4,65) cm bei Teilnehmern ≥ 60 Monaten. Der Mittelwert (SD) des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten war 3,03 (0,45) bei Teilnehmern im Alter von 0 bis < 6 Monaten und 2,11 (0,18) bei Teilnehmern ≥ 60 Monaten. Die Baseline Krankheitsmerkmale sind in Tabelle 4-133 und Tabelle 4-134 zusammengefasst.

Zum Datenschnitt am 26. Januar 2022 nahmen noch alle in die Erweiterungsstudie eingetretenen Probanden teil. Zum 19. Dezember 2022 hatten drei Patienten, jeweils einer aus den Kohorten 2, 3 und 4, ihre Teilnahme an der Studie BMN 111-208 auf eigenen Wunsch beendet.

Die Studie 208 ist noch laufend. Für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße, Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten und Unerwünschte Ereignisse liegt der Datenschnitt vom 26. Januar 2022 vor. Beim Datenschnitt 19. Dezember 2022 lag der Fokus auf Vergleichsanalysen mit externen Kontrollen auf Basis von Beobachtungsdaten.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur Kohorte 3 und Kohorte 4 dieser Studie (Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate; Altersgruppe ≥ 60 Monate) von Relevanz.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 zu Studie BMN 111-301 zur Übertragbarkeit der quantitativen Resultate auf deutsche/europäische Referenzpopulationen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-135: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BMN 111-302	Nicht zutreffend						
BMN 111-202	Nicht zutreffend						
BMN 111-205	Nicht zutreffend						
BMN 111-208	Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Verlängerungsstudie BMN 111-302 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Bei den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene Dosisescalationsstudie und deren Verlängerung. Studie BMN 111-208 ist ebenfalls eine offene, einarmige Verlängerungsstudie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit	z-Score Körpergröße	Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	Körperproportionenverhältnisse
BMN 111-302	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
BMN 111-202	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
BMN 111-205	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
BMN 111-208	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Studie	Lebensqualität PedsQL™	Lebensqualität QoLISSY®	Funktionelle Selbständigkeit WeeFIM®	Unerwünschte Ereignisse
BMN 111-302	Ja	Ja	Ja	Ja
BMN 111-202	Nein	Nein	Nein	Ja
BMN 111-205	Nein	Nein	Nein	Ja
BMN 111-208	Nein	Nein	Nein	Nein

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.2.3.3.1.1 Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung von Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	<p>Die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV, Annualized Growth Velocity) im Vergleich zu Baseline zählt zu den primären Wirksamkeitsendpunkten. Der Endpunkt folgt derselben Operationalisierung wie in der vorhergehenden Studie BMN 111-301. Für Baseline wurde AGV an der abschließenden Studienvsiste (Woche 52) der Studie BMN 111-301 ermittelt. Konnte der Abschluss der Studie BMN 111-301 und Baseline der Studie BMN 111-302 nicht am selben Tag oder im Abstand von 2 Wochen stattfinden, musste die Baseline-Untersuchung erneut durchgeführt werden.</p> <p>Für ein gegebenes Intervall [Datum1, Datum2] wurde AGV wie folgt definiert:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge (Tage)}} \times 365,25$ <p>wobei die Intervalllänge in Tagen als Datum2 – Datum1 berechnet wurde.</p> <p>Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.</p> <p>Anthropometrische Messungen wurden an Baseline und in Woche 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91, 104, 130, 156, 182, 208, 234, 260 (jeweils ±7 Tage) durchgeführt, sowie während der „Early Termination“ Visite im Falle eines Studienabbruchs, sofern dieser nach Woche 13 erfolgte.</p> <p>Die Messungen wurden bei jeder Studienvsiste ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der ersten Messung an Baseline) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet</p> <p>Die Wachstumsparameter wurden bei jeder anthropometrischen Beurteilung 3-mal gemessen und der Mittelwert dieser drei Beurteilungen wurde für die Zusammenfassungen und Analysen berücksichtigt. Für den Fall, dass nicht alle 3 Werte verfügbar sind, wird der Mittelwert der 2 bzw. der Einzelmessung genommen.</p>

	<p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> <p>Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wurde im Zeitverlauf evaluiert und mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst.</p> <p>Weiterhin wurde für den Endpunkt ein Vergleich der Vosoritid-Behandlung (52 Wochen BMN 111-301 + 52 Wochen 302) mit einer Längsschnittbeobachtung über 2 Jahre bei unbehandelten Kindern unter Verwendung von prospektiv erhobenen 1-Jahres-Beobachtungsdaten der Studie BMN 111-901 ergänzt durch 52 Wochen Placebo-Behandlung in BMN 111-301.</p>
BMN 111-202	<p>Die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV, Annualized Growth Velocity) über 6 Monate bis hin zu 24 Monaten gegenüber Baseline war sekundärer Endpunkt.</p> <p>Das Intervall für die Berechnung des Baseline-Werts beginnt am Tag des Besuchs in Studie BMN 111-901, der 6 Monate vor dem Datum des Screening-Besuchs in Studie BMN 111-202 liegt, und endet am Datum des Screening-Besuchs in Studie BMN 111-202.</p> <p>Für ein gegebenes Intervall [Datum1, Datum2] wurde AGV wie folgt bestimmt:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge [Datum 2 - Datum 1] (Tage)}} \times 365,25$ <p>Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.</p> <p>Anthropometrischen Messungen wurden bei jeder Studienvisite ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messung einschließlich des Screenings) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet. Konsequentes anthropometrisches Training gewährleistete die Vergleichbarkeit, Genauigkeit und Konsistenz der in Studie BMN 111-901 und während der Behandlung in Studie BMN 111-202 gemessenen AGV.</p> <p>Die anthropometrischen Maße wurden zweimal genommen und der Mittelwert analysiert.</p> <p>Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wurde alle 6 Monate basierend auf der Stehhöhe evaluiert und mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Die Veränderung AGV wurde für jeden Probanden als Differenz in Monat 24 gegenüber Baseline ermittelt und nach Kohorten und insgesamt zusammengefasst präsentiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeits-Population.</p>
BMN 111-205	<p>Die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV, Annualized Growth Velocity) gegenüber Baseline war sekundärer Endpunkt.</p> <p>Der Baseline Wert wurde in Studie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf der Stehhöhe, die mindestens 6 Monate vor dem Screening-Besuch von Studie BMN 111-202 gemessen wurde.</p> <p>Der Wirksamkeitsendpunkt AGV wird abgeleitet als:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge [Datum 2 - Datum 1] (Tage)}} \times 365,25$ <p>Die Messung der Körpergröße erfolgt gemäß den detaillierten Leitlinien für anthropometrische Messungen, die die Anforderungen an das Equipment und Studienpersonal sowie die beste Vorgehensweise beschreiben.</p> <p>Anthropometrische Messungen wurden bei jedem Studienbesuch ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messbeurteilung, einschließlich Baseline) von einem Studienmitarbeiter durchgeführt, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die durch den pharmazeutischen Unternehmer geschult worden war. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet.</p>

	<p>Die Wachstumsparameter wurden bei jeder Beurteilung 2-mal gemessen und der Mittelwert von 2 Beurteilungen wird für die Zusammenfassungen und Analysen verwendet.</p> <p>Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wird im Zeitverlauf nach Kohorten und in 6-Monats-Intervallen evaluiert und mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p>
BMN 111-208	<p>Die Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV; Annualized Growth Velocity) gegenüber Baseline war ein sekundärer Endpunkt.</p> <p>Der Baseline-Wert wurde für die Teilnehmer in der Vosoritid/Vosoritid-Behandlungsgruppe anhand von Körpergrößenmessungen in Studie BMN 111-901 (6 oder 3 Monate) oder BMN 111-206 (Beobachtungsstudie, 3 Monate) vor Tag 1 der Studie BMN 111-206 berechnet, abhängig von der Altersgruppe zu Beginn der Behandlung. Für die Teilnehmer der Placebo-/Vosoritid-Behandlungsgruppe wurde Baseline AGV anhand von Körpergröße-Messungen in Studie 111-206, 6 Monate vor Tag 1 in 111-208, ermittelt.</p> <p>Für ein gegebenes Intervall [Datum 1, Datum 2] wird AGV wie folgt definiert:</p> $\text{AGV (cm/Jahr)} = \frac{\text{Stehhöhe Datum 2} - \text{Stehhöhe Datum 1}}{\text{Intervalllänge (Tage)}} \times 365,25$ <p>wobei die Intervalllänge in Tagen als Datum 2 – Datum 1 berechnet wird.</p> <p>Bei der Berechnung der AGV wird eine abgeleitete Stehhöhe berechnet, falls die Stehhöhe nicht gemessen wurde, aber die Körperlänge verfügbar ist.</p> <p>Anthropometrische Messungen wurden in dreifacher Ausfertigung etwa zur gleichen Zeit pro Tag erhoben (± 2 h etwa zu dem Zeitpunkt, an dem die erste Messauswertung zu Beginn der Studie durchgeführt wurde).</p> <p>Anthropometrische Messungen erfolgen an Baseline, Woche 13, 26, 39, 52, danach alle 26 Wochen bis Woche 312 und dann alle 52 Wochen sowie während der Sicherheitsnachuntersuchung oder der Visite bei Studienabbruch.</p> <p>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) wurde kumulativ (d. h. relativ zu Baseline), im 6- und 12-Monats-Intervall zu Studienbeginn und alle 26 Wochen bis Woche 312 und danach alle 52 Wochen evaluiert und als Veränderung gegenüber Baseline ermittelt.</p> <p>Die Analysen wurden nach Altersgruppen (≥ 24 bis < 60 Monate, ≥ 6 bis < 24 Monate und 0 bis < 6 Monate) durchgeführt. Diese Altersgruppen stimmen mit dem Design der Studie 111-206 überein, die eine sequentielle Randomisierung der Teilnehmer in diese 3 Altersgruppen vorsah. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate relevant.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde

Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit der Studie BMN 111-302, kumulativ, im Zeitverlauf nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
AGV (cm/Jahr)			
Baseline			
n	61	58	119
Mean (SD)	3,77 (1,29)	4,26 (1,54)	4,01 (1,43)
Median	3,73	4,14	3,97
Min; Max	0,8; 7,0	-0,1; 6,9	-0,1; 7,0
Woche 26 der Behandlung			
n	53	58	111
Mean (SD)	5,93 (1,81)	5,96 (1,51)	5,94 (1,65)
Median	5,82	5,82	5,82
Min; Max	0,5; 10,4	3,0; 11,5	0,5; 11,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	53	58	111
Mean (SD)	2,15 (2,01)	1,70 (2,45)	1,92 (2,25)
Median	1,78	1,45	1,60
Min; Max	-1,1; 7,8	-2,7; 9,2	-2,7; 9,2
95% KI	1,60; 2,71	1,06; 2,34	1,49; 2,34
Woche 52 der Behandlung			
n	53	58	111
Mean (SD)	5,64 (1,49)	5,67 (0,98)	5,66 (1,24)
Median	5,70	5,75	5,74
Min; Max	0,5; 9,4	2,8; 8,4	0,5; 9,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	53	58	111
Mean (SD)	1,83 (1,67)	1,41 (1,71)	1,61 (1,69)
Median	1,67	1,53	1,65
Min; Max	-2,1; 6,8	-2,1; 6,5	-2,1; 6,8
95% KI	1,37; 2,29	0,96; 1,86	1,29; 1,93

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Woche 78 der Behandlung			
n	55	47	102
Mean (SD)	5,67 (1,25)	5,71 (0,93)	5,68 (1,11)
Median	5,55	5,69	5,65
Min; Max	2,4; 8,8	3,4; 8,1	2,4; 8,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	55	47	102
Mean (SD)	1,82 (1,52)	1,38 (1,85)	1,61 (1,69)
Median	1,78	1,22	1,60
Min; Max	-1,9; 5,8	-1,9; 6,3	-1,9; 6,3
95% KI	1,41; 2,23	0,83; 1,92	1,28; 1,94
Woche 104 der Behandlung			
n	58	48	106
Mean (SD)	5,45 (1,35)	5,66 (0,82)	5,55 (1,14)
Median	5,37	5,73	5,55
Min; Max	1,3; 7,8	4,1; 7,9	1,3; 7,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			
n	58	48	106
Mean (SD)	1,73 (1,59)	1,42 (1,51)	1,59 (1,55)
Median	1,68	1,56	1,62
Min; Max	-2,2; 6,2	-2,1; 4,6	-2,2; 6,2
95% KI	1,31; 2,15	0,98; 1,85	1,29; 1,89
Woche 130 der Behandlung			
n	42	49	91
Mean (SD)	5,43 (1,22)	5,58 (0,82)	5,51 (1,02)
Median	5,27	5,55	5,53
Min; Max	2,6; 8,3	3,9; 7,8	2,6; 8,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	42	49	91
Mean (SD)	1,67 (1,65)	1,31 (1,68)	1,48 (1,67)
Median	1,57	1,01	1,52
Min; Max	-2,0; 6,6	-2,6; 6,0	-2,6; 6,6
95% KI	1,16; 2,19	0,82; 1,79	1,13; 1,82
Woche 156 der Behandlung			
n	5	52	57
Mean (SD)	5,57 (0,92)	5,57 (0,76)	5,57 (0,77)
Median	5,62	5,52	5,55
Min; Max	4,2; 6,7	4,2; 7,1	4,2; 7,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a			
n	5	52	57
Mean (SD)	1,34 (0,90)	1,35 (1,65)	1,35 (1,59)
Median	1,84	1,20	1,21
Min; Max	0,1; 2,0	-1,9; 5,6	-1,9; 5,6
95% KI	0,23; 2,45	0,89; 1,81	0,93; 1,77
Woche 182 der Behandlung			
n	3	34	37
Mean (SD)	4,95 (1,25)	5,45 (0,79)	5,41 (0,83)
Median	5,41	5,36	5,37
Min; Max	3,5; 5,9	3,9; 7,0	3,5; 7,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182^a			
n	3	34	37

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	1,35 (1,09)	1,21 (1,69)	1,22 (1,64)
Median	1,88	0,93	0,96
Min; Max	0,1; 2,1	-1,6; 5,5	-1,6; 5,5
95% KI	-1,35; 4,04	0,62; 1,80	0,68; 1,77
Woche 208 der Behandlung			
n	1	8	9
Mean (SD)	5,05 (NA)	5,71 (1,05)	5,63 (1,01)
Median	5,05	6,10	5,83
Min; Max	5,1; 5,1	3,5; 6,6	3,5; 6,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 208^a			
n	1	8	9
Mean (SD)	1,71 (NA)	1,00 (1,84)	1,08 (1,74)
Median	1,71	1,29	1,71
Min; Max	1,7; 1,7	-1,9; 3,1	-1,9; 3,1
95% KI	NA; NA	-0,54; 2,54	-0,26; 2,41
Woche 234 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	6,44 (NA)	6,44 (NA)
Median	NA	6,44	6,44
Min; Max	NA; NA	6,4; 6,4	6,4; 6,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 234^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	2,47 (NA)	2,47 (NA)
Median	NA	2,47	2,47
Min; Max	NA; NA	2,5; 2,5	2,5; 2,5
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA
Woche 260 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	6,07 (NA)	6,07 (NA)
Median	NA	6,07	6,07
Min; Max	NA; NA	6,1; 6,1	6,1; 6,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 260^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	2,09 (NA)	2,09 (NA)
Median	NA	2,09	2,09
Min; Max	NA; NA	2,1; 2,1	2,1; 2,1
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].			
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. AGV bei einem Besuch nach Baseline wurde definiert als [(Größe bei Besuch nach Baseline – Größe bei Baseline) / (Datum des Besuchs nach Baseline – Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25.			
Quelle: Efficacy Update Report 111-302; Datenschnitt 25. Februar 2022; Tabelle 4.1.1			

In der vos/vos-Gruppe verbesserte sich die mittlere, kumulative Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (Standardabweichung (SD)) von 4,26 (1,54) cm/Jahr bei Studienbeginn auf 5,67 (0,98) cm/Jahr nach 52 Wochen Behandlung (n=58). Die positive Wirkung auf das Wachstum blieb über 3,5 Jahre erhalten; 5,66 (0,82) cm/Jahr nach zwei Jahren (Woche 104, n=48), 5,57 (0,76) cm/Jahr nach drei Jahren (Woche 156, n=52) und 5,45 (0,79) nach 3,5 Jahren (Woche 182, n=34). Für die folgenden Wochen sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht ausreichend Daten für beide Gruppen vorhanden. In der plc/vos-

Gruppe verbesserte sich die mittlere (SD) kumulative Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von 3,77 (1,29) cm/Jahr bei Studienbeginn auf 5,64 (1,49) nach 52 Wochen Behandlung (n=53), auf 5.45 (1.35) cm/Jahr nach 2 Jahren (Woche 104, n=58) und 5.43 (1.22) cm/Jahr nach 2,5 Jahren (Woche 130, n=42), was einen Behandlungseffekt bei Teilnehmern zeigt, die auf Vosoritid wechselten, nachdem sie 1 Jahr lang Placebo erhalten hatten.

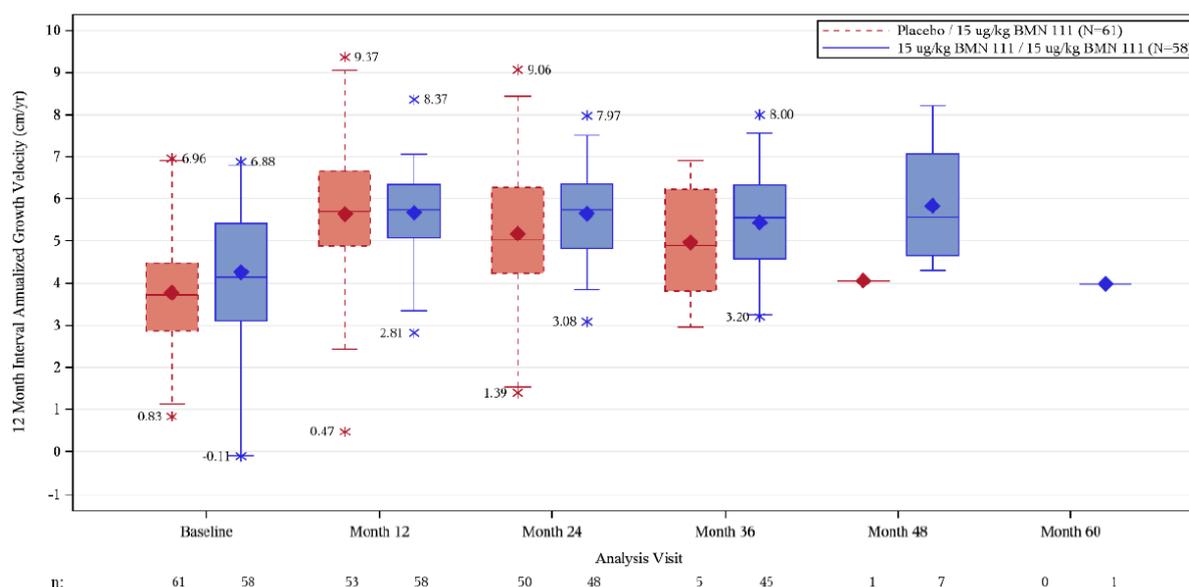


Abbildung 4-14: Box-Plot des 12-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-302) nach der ersten Dosis von Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; yr, Jahr [year].

Boxplot zeigt das 25. und 75. Perzentil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stehen für Ausreißer.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit in jedem 12-Monats-Intervall wird über die vorangegangenen 12 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: Intervall Monat 24 = [(Größe bei Besuch in Monat 24 – Größe bei Besuch in Monat 12) / (Datum des Besuchs in Monat 24 – Datum des Besuchs in Monat 12)] × 365,25.

Die rote gepunktete Linie ist die plc/vos-Gruppe, n = 61; die blaue durchgezogene Linie ist die vos/vos-Gruppe, n = 58.

Quelle: Efficacy Update Report 111-302 Datenschnitt 25. Februar 2022; Abbildung 4.1.1; Abbildung 14.2.1.2.1A

Bei den Teilnehmern der vos/vos-Gruppe betrug das mittlere (SD) 12-Monats-Intervall AGV für die ersten vier Jahre 5,67 (0,98) cm/Jahr (n=58; Monat 12), 5,65 (1,02) cm/Jahr (n=48; Monat 24), 5,44 (1,17) cm/Jahr (n=45; Monat 36), und 5,83 (1,38) cm/Jahr (n=7; Monat 48). Bei den Teilnehmern in der plc/vos-Gruppe betrug das mittlere (SD) 12-Monats-Intervall AGV für die ersten drei Jahre 5,64 (1,49) cm/Jahr (n=53; Monat 12), 5,17 (1,66) cm/Jahr (n=50; Monat 24), 4,96 (1,64) cm/Jahr (n=5; Monat 36).

Die Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, die 52 Wochen nach Baseline erreicht wurde, blieb bei den Probanden der vos/vos-Gruppe über den gesamten Behandlungszeitraum erhalten. In der plc/vos-Gruppe wurde ebenfalls in den ersten 52 Wochen eine Verbesserung erzielt, die über den gesamten Zeitraum erhalten blieb.

Die individuellen Wachstumskurven bestätigten die anhaltende Beschleunigung des Wachstums bei den meisten mit Vosoritid behandelten Probanden, was durch die Veränderung des Verlaufs der Wachstumskurven in Richtung der Referenzgrößenverteilung von Kindern mit durchschnittlicher Statur veranschaulicht wird.

2-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302[120]

Zur weiteren Veranschaulichung des Behandlungseffekts von Vosoritid auf das Wachstum wurden zudem die deskriptiven Analysen der Beobachtungsstudie (BMN 111-901) kombiniert mit placebokontrollierten Analysen (BMN 111-301) und Langzeitbeobachtungen (BMN 111-302) von jeweils 6-Monats-Intervallen entsprechend dem randomisiertem Behandlungsarm in Diagrammen erfasst. Die Methodik dieser Analysen für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße sowie Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment zur Darstellung der Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes werden im Folgenden dargestellt.

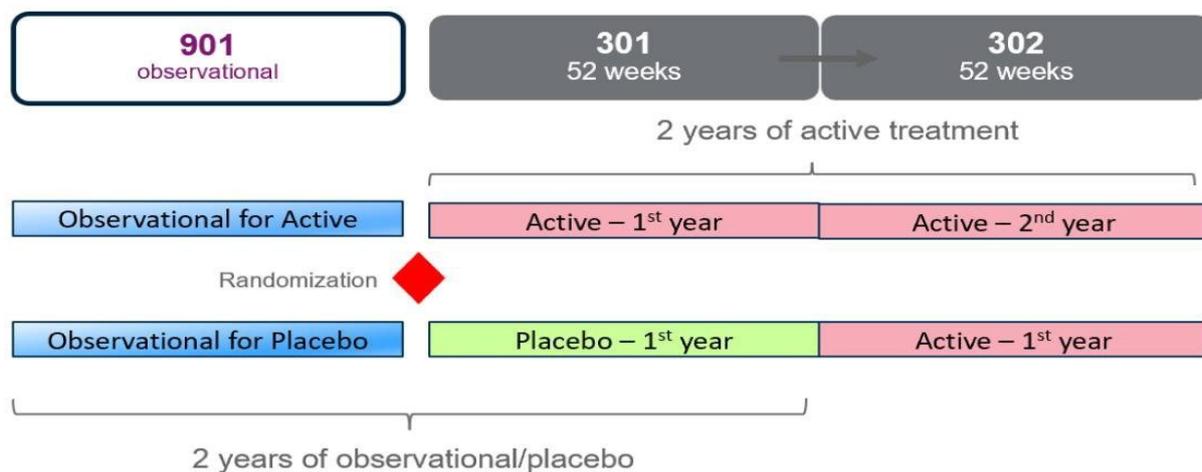


Abbildung 4-15: Zwei-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302

Hinweis: Die rote Raute stellt den Zeitpunkt der BMN 111-301 dar, an dem die Probanden auf die aktive Behandlung oder Placebo randomisiert wurden.

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021

Für den Vosoritid-Arm der Studie BMN 111-301 wurden 4 Schätzungen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit ab Baseline bis einschließlich Woche 52 in BMN 111-302 angegeben, d.h. für die Monate [0,6], [6,12], [12,18] und [18,24]. Für den Placebo-Arm werden unter Einbezug der 12-Monatsdaten der prospektiven Beobachtungsphase (BMN 111-901) bis Woche 52 in BMN 111-301 ebenfalls 4 Schätzwerte ermittelt, d.h. für die Monate [-12,-6], [-6,0], [0,6] und [6,12] (

Abbildung 4-37).

Da die Studienvsiten in BMN 111-901 und BMN 111-301 nicht nacheinander geplant waren, so dass die Größemessungen nicht genau bei -6 Monaten (-183 Tage vor der ersten Dosis in BMN 111-301) und -12 Monaten (-365 Tage vor der ersten Dosis in BMN 111-301) liegen, wurde eine lineare Interpolation angewendet, um eine exakte Berechnung des 6-Monats-

Intervalls zu ermöglichen. Sofern nicht anders angegeben, wurden Zeitfenster von ± 42 Tagen für die Studienvisiten in Studie BMN 111-301 und BMN 111-302 für alle im Folgenden dargestellten Analysen verwendet.

Die deskriptiv zusammenfassenden Diagramme von 6-Monats-Intervallen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) werden gemäß den oben genannten Spezifikationen auf zwei Arten dargestellt:

- Nur beobachtete Daten
- Imputierte Größendaten, wobei alle fehlenden Größenmessungen zur Ableitung der vier AGV-Schätzungen für die $n=121$ Probanden, die in Studie BMN 111-301 randomisiert wurden, imputiert werden.

Die folgenden Imputationsregeln wurden angewendet:

- Die Körpergröße wurde bei Probanden, die die Behandlung vor Woche 52 in Studie BMN 111-301 abbrachen, durch Anwendung ihrer Baseline-AGV auf die letzte verfügbare Größenmessung imputiert.
- Da es in Studie BMN 111-302 aufgrund der Auswirkungen der COVID-19- Pandemie einige fehlende Bewertungen gab, wurde unter der Annahme von Missing at Random (MAR) eine lineare Interpolation zwischen den beiden nächstgelegenen Größenmessungen vor und nach der fehlenden Bewertung vorgenommen.

Ein Überblick über die fehlenden Daten während der 2-jährigen Beobachtungszeit wird zusammenfassend tabellarisch dargestellt (Tabelle 4-139).

Zusätzlich zu den deskriptiv zusammenfassenden Diagrammen der AGV-Daten in 6-Monats-Intervallen wurden unterstützende vergleichende Analysen zum Vergleich der Daten von behandelten und unbehandelten Probanden über einen 2-Jahres-Zeitraum für die Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, des z-Scores Körpergröße, und des Verhältnisses Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline durchgeführt. Für den Vergleich der Änderung von AGV gegenüber Baseline waren zusätzliche 6 Monate Verlaufsbeobachtung vor Baseline in der BMN 111-901-Beobachtungsperiode erforderlich, um Baseline abzuleiten. Es konnten daher in diese Analyse nur solche Patienten eingeschlossen werden, für die über das vorgeschriebene Minimum von 6 Monaten hinaus Daten in der Beobachtungsphase zur Verfügung standen. Daher gab es für diese Analyse im Vergleich zu den anderen Endpunkten weniger Probanden im Placebo-Arm. Alle Probanden im behandelten Arm hatten mindestens 6 Monate Beobachtungszeit in der Studie BMN 111-901 gemäß Protokoll und daher haben alle von ihnen einen Baseline-Wert für AGV. Es wurden nur Probanden in die Analysen einbezogen, die zum Zeitpunkt der erneuten Baseline-Beurteilung mindestens 5 Jahre alt waren.

Separate Kovarianzanalyse-Modelle (ANCOVA) wurden zur Bestimmung des Unterschieds zwischen den behandelten und den unbehandelten Probanden im Jahr 1 und im Jahr 2 verwendet, für die die Veränderung gegenüber Baseline bei beiden Analysen auf BMN 111-301 bezogen war. Nur die Modelle für AGV schlossen die AGV-Baseline-Kovariate ein. Da

die Probanden im Kontrollarm zwei Jahre Verlaufsbeobachtung benötigten, standen für die anderen Endpunkte nicht von allen Probanden Daten zur Ableitung dieser Kovariate zur Verfügung.

Die Ergebnisse der Analysen beinhalten die mittlere Veränderung der kleinsten Quadrate (least squares; LS) gegenüber Baseline für jede Behandlungsgruppe, die mittlere LS-Behandlungsdifferenz (berechnet als Vosoritid – Placebo), das 95%-Konfidenzintervall (KI) für die Behandlungsdifferenz und zweiseitige p-Werte, die als deskriptiv angesehen wurden. Für den Fall, dass der Behandlungseffekt im zweiten Jahr aufrechterhalten wird, würde erwartet, dass die LS Mean Differenz für z-Score Körpergröße und das Verhältnis von Ober- zu Unterkörper doppelt so groß ist wie die im Jahr 1 beobachtete, während für AGV *erwartet* würde, dass die LS Mean Differenz im Jahr 1 und im Jahr 2 gleich ist. Alle p-Werte, die für diese Analysen angegeben werden, sind deskriptiver Natur.

Zusammenfassende Tabellen der Baseline-Charakteristika für die Probanden beider Behandlungsarme wurden für den 2,5-Jahres-Kontrollarm für AGV und den 2-Jahres-Kontrollarm für die anderen Endpunkte bereitgestellt, wobei Baseline für den Placebo-Arm die Re-Baseline von BMN 111-901 und Baseline für den aktiven Arm der Beginn von BMN 111-301 ist.

Analysen zur Behandlung im ersten Jahr und im zweiten Jahr:

Der Behandlungseffekt einer einjährigen Vosoritid-Behandlung bei Probanden, die in der Studie BMN 111-301 randomisiert mit Placebo behandelt wurden, basiert auf den 52-Wochen-Daten unter Vosoritid-Behandlung in BMN 111-302. Der Behandlungseffekt bei Probanden, die in der Studie BMN 111-301 zu Vosoritid randomisiert wurden, wird für das erste Jahr in Woche 52 von BMN 111-301 abgeleitet und basiert für das zweite Jahr auf den 52-Wochen-Daten in BMN 111-302.

Diagramme auf Basis deskriptiver Analysen für die 6-Monats-Intervalle der AGV wurden für die insgesamt 121 Probanden erstellt, die in den BMN 111-301 Wirkstoff- und Placebo-Arm randomisiert wurden, unter Verwendung der Daten aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302 (bis zum Besuch in Woche 52 in BMN 111-302). Die Diagramme enthalten AGV-Bewertungen nach Monaten [-12,-6], [-6,0], [0,6], [6,12], [12,18] [18,24], wobei der Zeitpunkt Null der Beginn der Behandlung in der Studie BMN 111-301 für beide Behandlungsarme war. Nicht alle Probanden hatten eine Bewertung der AGV an [-12,-6], da laut Protokoll in der BMN 111-901-Studie nur eine 6-monatige Nachbeobachtung erforderlich war.

Die Darstellungen der AGV für die beiden randomisierten Arme umfassen:

- BMN 111-901: unbehandeltes Wachstum
- BMN 111-301: zusätzliches Wachstum bei Probanden, die ein Jahr lang mit Vosoritid behandelt wurden, gegenüber den Probanden, die unbehandelt bleiben (Placebo-Arm)

- BMN 111-302: Wachstum im ersten Jahr der Behandlung gegenüber dem Wachstum im zweiten Jahr der Behandlung.

Es wurden drei deskriptive zusammenfassende Diagramme erstellt:

- nur beobachtete Daten
- imputierte Daten – wobei die fehlenden Größenmessungen in den Studien BMN 111-301/BMN 111-302 imputiert werden
- nur Probanden, die über Bewertungen für das erste AGV-Intervall [-12,-6] verfügen, um die gleichen Probanden in allen 3 Studien bewerten zu können.

Unterstützende vergleichende Analysen wurden für die Bewertung der Veränderung der AGV gegenüber Baseline für die beiden Behandlungsarme von BMN 111-302 Baseline bis Woche 52 durchgeführt. Die Analysen wurden auch für die Endpunkte des z-Scores Körpergröße und des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörper durchgeführt. Hierfür wurden alle Probanden, die in die Studie BMN 111-301 randomisiert wurden (FAS, n=121) unabhängig von der Verlaufsbeobachtung der Behandlung berücksichtigt, wobei fehlende Daten imputiert wurden. Es wurden die im BMN 111-301 Statistischen Analyseplan beschriebenen ANCOVA-Modelle angewandt. Als Baseline für die Ableitung der „Veränderung gegenüber Baseline“ diente Woche 52 in der Studie BMN 111-301, sofern nicht anders angegeben (bei zwei Probanden wurde eine Baseline Bewertung in BMN 111-302 verwendet). Für die beiden Probanden, die die Studie BMN 111-301 abgebrochen hatten, wurden ihre imputierten Bewertungen für Woche 52 in der Studie BMN 111-301 als Baseline verwendet.

Die Ergebnisse der Analysen umfassen LS Mean für jede Behandlungsgruppe, LS Mean für den Behandlungsunterschied (berechnet als Vosoritid – Placebo), das 95%-KI für den Behandlungsunterschied und den entsprechenden 2-seitigen p-Wert. Alle für diese Analysen angegebenen p-Werte sind deskriptiver Natur. In den zusammenfassenden Tabellen werden die Probanden, die ursprünglich auf Placebo randomisiert wurden, als Placebo/Vosoritid-Arm bezeichnet.

Es wurden auch Analysen der Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben, durchgeführt, bei denen nur die Probanden berücksichtigt wurden, die eine Stehhöhe oder eine Steh- und Sitzhöhe (für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment) in Woche 52 von Studie BMN 111-302 aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Analysen sollten neben denen der FAS-Analyse betrachtet werden, um festzustellen, ob es eine potenzielle Verzerrung durch den Ausschluss von Probanden, die die Studie abbrachen oder keine Daten hatten, gibt.

Spaghetti-Plots der Stehhöhe wurden erstellt, die die Beobachtungsdaten vor der Behandlung aus der Studie BMN 111-901 und alle Größenmessungen seit dem Beginn der Studie BMN 111-301 bis zur letzten aufgezeichneten Bewertung in BMN 111-302 enthielten.

Die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts nach 2 Jahren Vosoritid-Behandlung basiert auf Wirksamkeitsanalysen der 52-Wochen-Daten aus der Verlängerungsstudie BMN 111-302 im Vergleich zu den 2-Jahres-Wachstumsdaten für den Beobachtungs-/Placebo-

Wachstumszeitraum aus der Studie BMN 111-901 und BMN 111-301 für die Probanden, die in den Placebo-Arm von BMN 111-301 randomisiert wurden (). Eingeschlossen waren Probanden, die bis zum Datenschnitt am 02. November 2020 in der Studie BMN 111-302 behandelt wurden. Insgesamt schlossen 119/121 Probanden (58/60 Probanden, die in BMN 111-301 auf Vosoritid randomisiert wurden, und 61/61 Probanden, die in BMN 111-301 auf Placebo randomisiert wurden) die Studie BMN 111-301 ab und setzten die Behandlung in BMN 111-302 fort. Der Wachstumsverlauf jedes Probanden wurde in individuellen Wachstumsdiagrammen dargestellt.

Von den 58 Probanden in der Studie BMN 111-302, die ursprünglich in der Studie BMN 111-301 auf Vosoritid randomisiert wurden, brachen zwei Probanden die Behandlung vor Woche 52 in Studie BMN 111-302 ab; vier Probanden hatten keine Messung der Stehhöhe und 11 Probanden hatten keine Messung der Sitzhöhe in Woche 52 in BMN 111-302, was dem 104-wöchigen Analysezeitpunkt entsprach. Von den 61 Probanden, die zu Beginn der Studie BMN 111-302 von Placebo auf Vosoritid umgestellt wurden, hatten sieben Probanden keine Messung der Stehhöhe und 14 Probanden keine Messung der Körpergröße im Sitzen in Woche 52 der Studie BMN 111-302, was dem 52-wöchigen-Analysezeitpunkt für diesen Arm entsprach.

Tabelle 4-139: Zusammenfassung der fehlenden Stehhöhe bei 6-Monats-Studienvisiten: BMN 111-301 (FAS)

Analyse relativ zu Tag 1 von BMN 111-301	Placebo/Vosoritid (N=61)	Vosoritid (N=60)
Anzahl der Probanden bei Monat -12		
Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe >-18 bis ≤-12 Monate	44 (72,1%)	43 (71,7%)
Mit einer fehlenden Stehhöhe >-18 bis ≤-12 Monate	17 (27,9%)	17 (28,3%)
BMN 111-901 Nachlauf <12 Monate	17 (27,9%)	17 (28,3%)
Anzahl der Probanden bei Monat -6		
Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe >-12 bis ≤-6 Monate	61 (100,0%)	60 (100,0%)
Anzahl der Probanden an Tag 1		
Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe an Tag 1	61 (100,0%)	60 (100,0%)
Anzahl der Probanden bei Monat 6 (± 42 Tage)		
Mit einer nicht-abweichenden Stehhöhe in Monat 6	61 (100,0%)	58 (96,7%)
Mit einer fehlenden Stehhöhe bei Monat 6	0	2 (3,3%)
Abbruch der Studie vor Monat 6	0	2 (3,3%)
Anzahl der Probanden in Monat 12 (± 42 Tage)		
Mit einer nicht-abweichenden Stehhöhe in Monat 12	61 (100,0%)	58 (96,7%)
Mit einer fehlenden Stehhöhe in Monat 12	0	2 (3,3%)
Abbruch der Studie vor Monat 12	0	2 (3,3%)
Anzahl der Probanden bei Monat 18 (± 42 Tage)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe bei Monat 18	54 (88,5%)	49 (81,7%)
Mit einer fehlenden Stehhöhe bei Monat 18	7 (11,5%)	11 (18,3%)
Abbruch der Studie vor Monat 18	0	2 (3,3%)
Fehlt bei oder nach Beginn von COVID-19 ^b	7 (11,5%)	9 (15,0%)
Anzahl der Probanden bei Monat 24 (± 42 Tage)		
Mit einer nicht fehlenden Stehhöhe in Monat 24	54 (88,5%)	52 (86,7%)
Mit einer fehlenden Stehhöhe in Monat 24	7 (11,5%)	8 (13,3%)
Abbruch der Studie vor Monat 24	0	4 (6,7%)
Fehlt bei oder nach Beginn von COVID-19 ^b	7 (11,5%)	4 (6,7%)
<p>FAS: Full Analysis Set (vollständiger Analysesatz)</p> <p>Der Placebo/Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Placebo randomisiert wurden</p> <p>Der Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Vosoritid randomisiert wurden</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet.</p> <p>^b Beginn der COVID-19-Pandemie ist der 1. Januar 2020. Bei allen Beurteilungen, die zu oder nach diesem Datum fehlen, wird davon ausgegangen, dass sie auf die Pandemie zurückzuführen sind, sofern keine gegenteiligen Beweise vorliegen.</p> <p>Bei den Messungen, die als „Fehlend bei oder nach Beginn von COVID-19“ kategorisiert wurden, gab es nur wenige Studienvisiten, die aufgrund der COVID-19-Pandemie verpasst wurden. Die meisten Probanden hatten einen virtuellen Besuch und folglich wurde die Körpergröße nicht gemessen.</p> <p>Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 4.1.1. und Modul 5.3.5.2, BMN 111-302 Interim CSR, Tabelle 9.2.2</p>		

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der fehlenden 6-Monats-Intervalle für den Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr): BMN 111-301 (FAS)

6-Monats-Intervall AGV ^a	Placebo/Vosoritid (N=61)	Vosoritid (N=60)
-12 bis -6 Monate (BMN 111-901)		
Probanden mit nicht fehlender AGV	44 (72,1%)	43 (71,7%)
Probanden mit fehlender AGV	17 (27,9%)	17 (28,3%)
Körpergröße fehlt nur bei Monat -12	17 (27,9%)	17 (28,3%)
Körpergröße fehlt nur bei Monat -6	0	0
Körpergröße fehlt sowohl bei -12 als auch bei -6 Monaten	0	0
-6 Monate (BMN 111-901) bis Tag 1 (BMN 111-301)		
Probanden mit nicht fehlender AGV	61 (100,0%)	60 (100,0%)
Probanden mit fehlender AGV	0	0
Körpergröße fehlt nur bei Monat -6	0	0
Körpergröße fehlt nur an Tag 1	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Körpergröße fehlt sowohl bei -6 Monaten als auch bei Tag 1	0	0
Tag 1 bis 6 Monate (BMN 111-301)		
Probanden mit nicht fehlender AGV	61 (100,0%)	58 (96,7%)
Probanden mit fehlender AGV	0	2 (3,3%)
Körpergröße fehlt nur an Tag 1	0	0
Körpergröße fehlt nur bei Monat 6	0	2 (3,3%)
Körpergröße fehlt sowohl an Tag 1 als auch in Monat 6	0	0
6 bis 12 Monate (BMN 111-301)		
Probanden mit nicht fehlender AGV	61 (100,0%)	58 (96,7%)
Probanden mit fehlender AGV	0	2 (3,3%)
Körpergröße fehlt nur bei Monat 6	0	0
Größe fehlt nur in Monat 12	0	0
Körpergröße fehlt sowohl in Monat 6 als auch in Monat 12	0	2 (3,3%)
12 bis 18 Monate (BMN 111-301)		
Probanden mit nicht fehlender AGV	54 (88,5%)	49 (81,7%)
Probanden mit fehlender AGV	7 (11,5%)	11 (18,3%)
Körpergröße fehlt nur in Monat 12	0	0
Körpergröße fehlt nur bei Monat 18	7 (11,5%)	9 (15,0%)
Körpergröße fehlt sowohl in Monat 12 als auch in Monat 18	0	2 (3,3%)
18 bis 24 Monate (BMN 111-301)		
Probanden mit nicht fehlender AGV	47 (77,0%)	44 (73,3%)
Probanden mit fehlender AGV	14 (23,0%)	16 (26,7%)
Körpergröße fehlt nur bei Monat 18	7 (11,5%)	8 (13,3%)
Körpergröße fehlt nur bei Monat 24	7 (11,5%)	5 (8,3%)
Körpergröße fehlt sowohl in Monat 18 als auch in Monat 24	0	3 (5,0%)
AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity] a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden im vollständigen Analyseset (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Placebo/Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Placebo randomisiert wurden. Vosoritid-Arm bezieht sich auf Probanden, die in BMN 111-301 zu Vosoritid randomisiert wurden Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 4.1.2. und Tabelle 14.2.2		

Ergebnisse der unterstützenden Analysen

Beobachtung/Placebo-kontrollierte Analyse

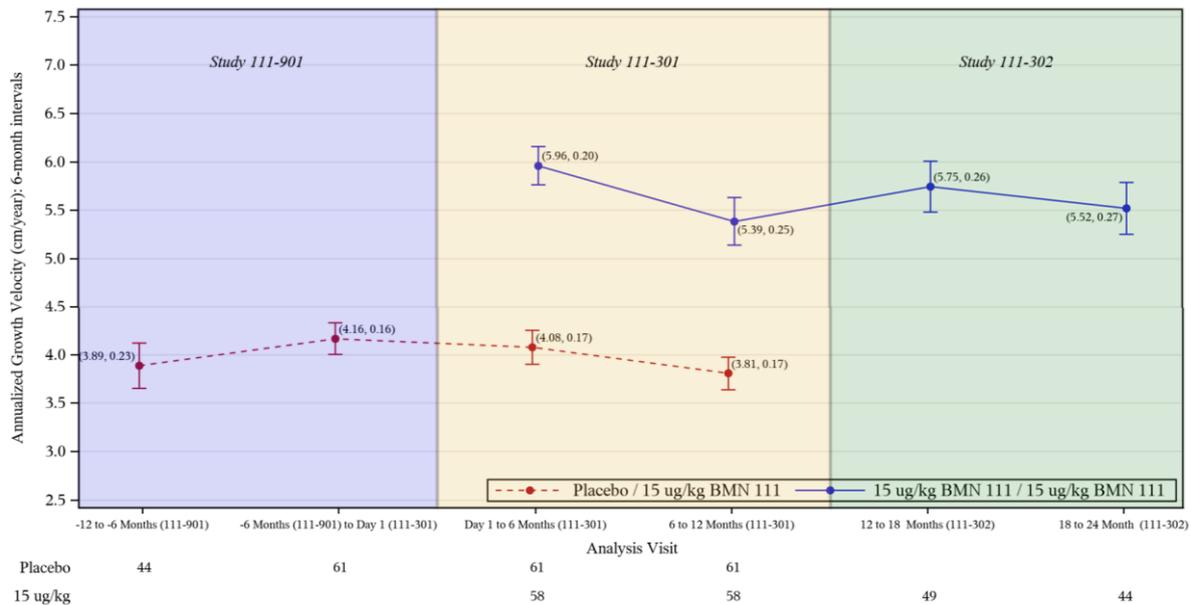


Abbildung 4-16: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (beobachtet) (FAS, BMN 111-301)

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; SE, Standardfehler [standard error]

Für den aktiven Arm werden vier 6-Monats-Intervall-Schätzungen des Mittelwerts (+SE) der AGV während der Behandlung angegeben. Für den beobachteten Placebo-Arm werden vier Schätzungen des Mittelwerts (+SE) der unbehandelten AGV angegeben. Der gelbe Bereich repräsentiert AGV unter Placebo bzw. Vosoritid aus der Studie BMN 111-301, der blaue Bereich beobachtete AGV aus der Studie BMN 111-901 und der grüne Bereich behandelte AGV aus der Studie BMN 111-302.

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 – Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 – Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert.

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Abbildung 4.1.1.1. und Abbildung 14.2.1.3A

Abbildung 4-16 zeigt das Wachstum über zwei Jahre für die Probanden, die in den aktiven Arm von Studie BMN 111-301 randomisiert wurden, im Vergleich zu den 2-Jahres-Wachstumsdaten für den Beobachtungs-/Placebo-Wachstumszeitraum aus der Studie BMN 111-901 und BMN 111-301 für die Probanden, die in den Placebo-Arm von BMN 111-301 randomisiert wurden.

Die Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) wird während der 2 Jahre der Vosoritid-Behandlung beibehalten. Die beiden AGV-Kurven – für Vosoritid-Behandlung und Placebo – verlaufen gleichbleibend auf unterschiedlichem Niveau, beide mit einem leichten Rückgang. Der mit Vosoritid im ersten Behandlungsjahr beobachtete inkrementelle Anstieg der AGV wird im zweiten Behandlungsjahr ohne Abnahme

beibehalten und belegt die Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes. Die Ergebnisse und Analysen von BMN 111-302 für einen Zeitraum von zwei Jahren bestätigen dies, womit die Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes erwiesen ist.

Bei Imputation fehlender Daten in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 zeigt die Analyse konsistente Resultate (Abbildung 4-17).

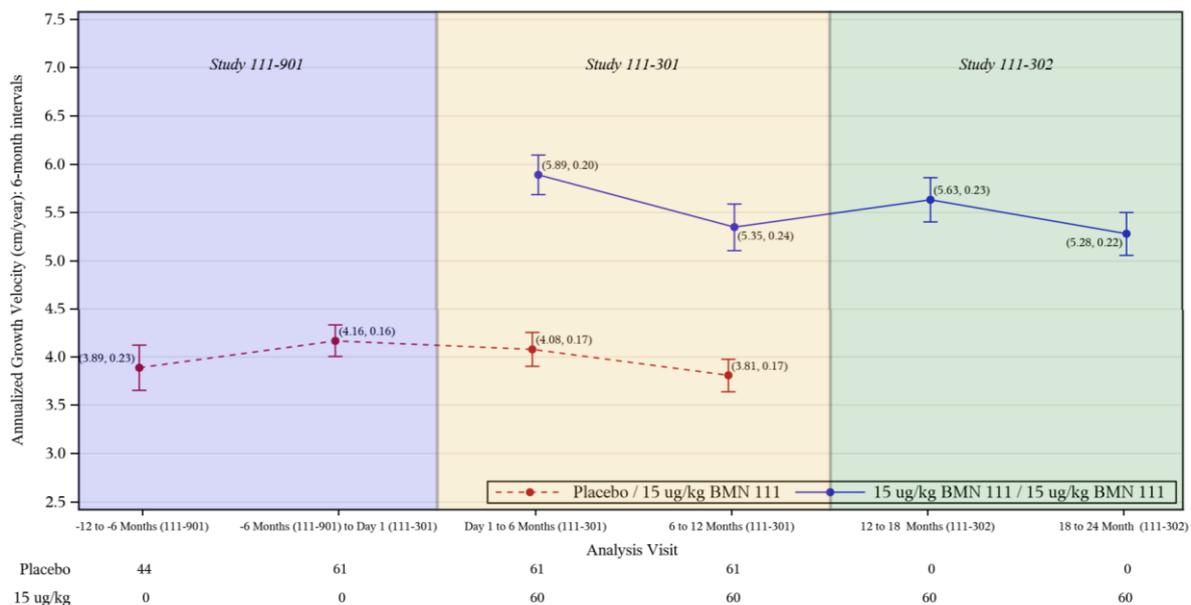


Abbildung 4-17: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über 2 Jahre – Behandelt vs. Unbehandelt (imputiert): (FAS, Studie BMN 111-301)

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; SE, Standardfehler

Für den aktiven Arm werden vier 6-Monats-Intervall-Schätzungen des Mittelwerts (+SE) für AGV während der Behandlung angegeben. Für den beobachteten Placebo-Arm werden 4 Schätzungen des Mittelwerts (+SE) für unbehandelte AGV angegeben. Der gelbe Bereich repräsentiert AGV unter Placebo bzw. Vosoritid aus der Studie BMN 111-301, der blaue Bereich beobachtete AGV aus der Studie BMN 111-901 und der grüne Bereich AGV unter Vosoritid aus der Studie BMN 111-302.

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 – Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 – Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen wurden imputiert.

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Abbildung 4.1.1.2. und Abbildung 14.2.1.3B

Analyse des ersten Jahres gegenüber dem zweiten Jahr der Behandlung

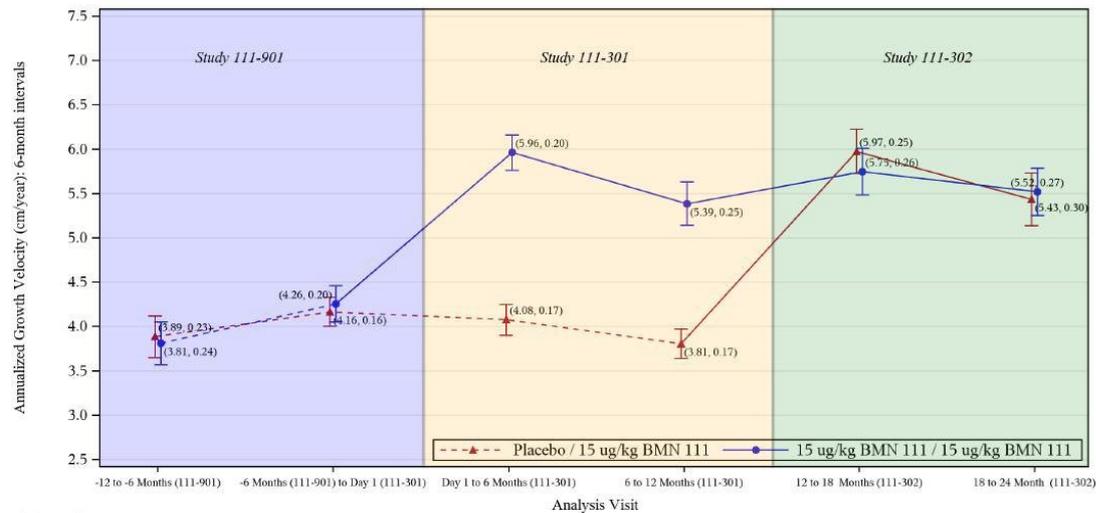


Abbildung 4-18: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (beobachtet) (FAS, Studie BMN 111-301)

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity; SE, Standardfehler [standard error]]
 Blaue und rote durchgezogene Linien stehen für die Behandlung mit Vosoritid 15 ug/kg; blaue und rote gestrichelte Linien stehen für Beobachtung/Placebo

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = [(Körpergröße bei Besuch in Monat 24 – Körpergröße bei Besuch in Monat 18)/(Datum des Besuchs in Monat 24 – Datum des Besuchs in Monat 18)] x 365,25. Fehlende Bewertungen wurden nicht imputiert.

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 4.1.1.3. und 14.2.1.4A

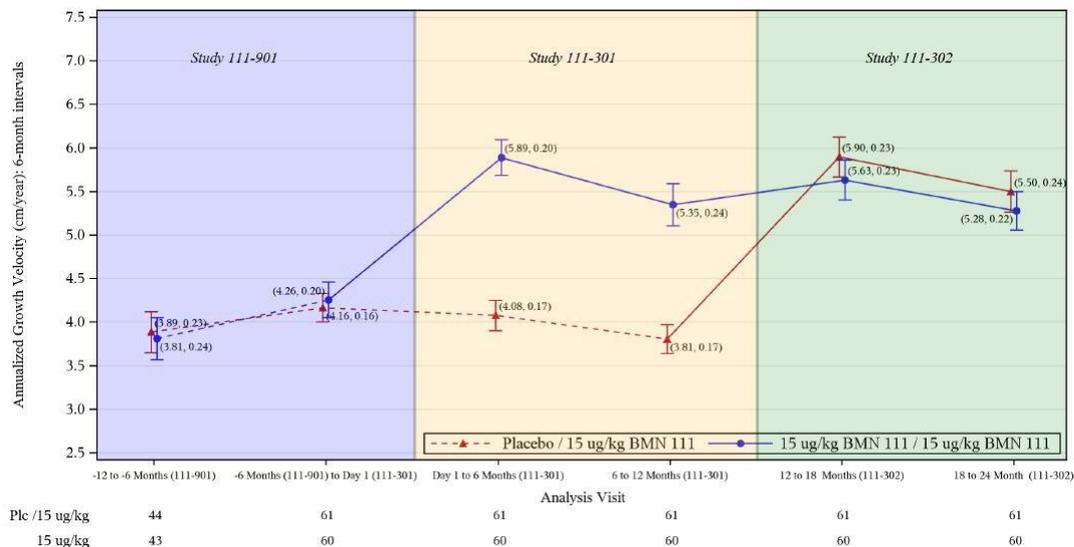


Abbildung 4-19: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+SE), in 6-Monats-Intervallen über die Zeit (imputiert) (FAS, Studie BMN 111-301)

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity; SE, Standardfehler [standard error]].
 Blaue und rote durchgezogene Linien stehen für die Behandlung mit Vosoritid 15 ug/kg; blaue und rote gestrichelte Linien stehen für Beobachtung/Placebo

6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall AGV bei 18 bis 24 Monaten = $[(\text{Körpergröße bei Besuch in Monat 24} - \text{Körpergröße bei Besuch in Monat 18}) / (\text{Datum des Besuchs in Monat 24} - \text{Datum des Besuchs in Monat 18})] \times 365,25$. Fehlende Bewertungen aus den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302 wurden imputiert.

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 4.1.1.4. und 14.2.1.4B

Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19 stellen den Behandlungseffekt auf die AGV in 6-Monats-Intervallen im Vosoritid-Arm und im Placebo/Vosoritid-Arm von Studie BMN 111-901 bis Woche 52 in Studie BMN 111-302 für beobachtete und imputierte Größendaten dar.

Vergleichbare Ergebnisse zeigt eine zusätzliche Analyse unter Berücksichtigung aller Probanden, die in der Studie BMN 111-901 nach [-12, -6] Monaten eine Bewertung der AGV hatten (Abbildung 4-20).

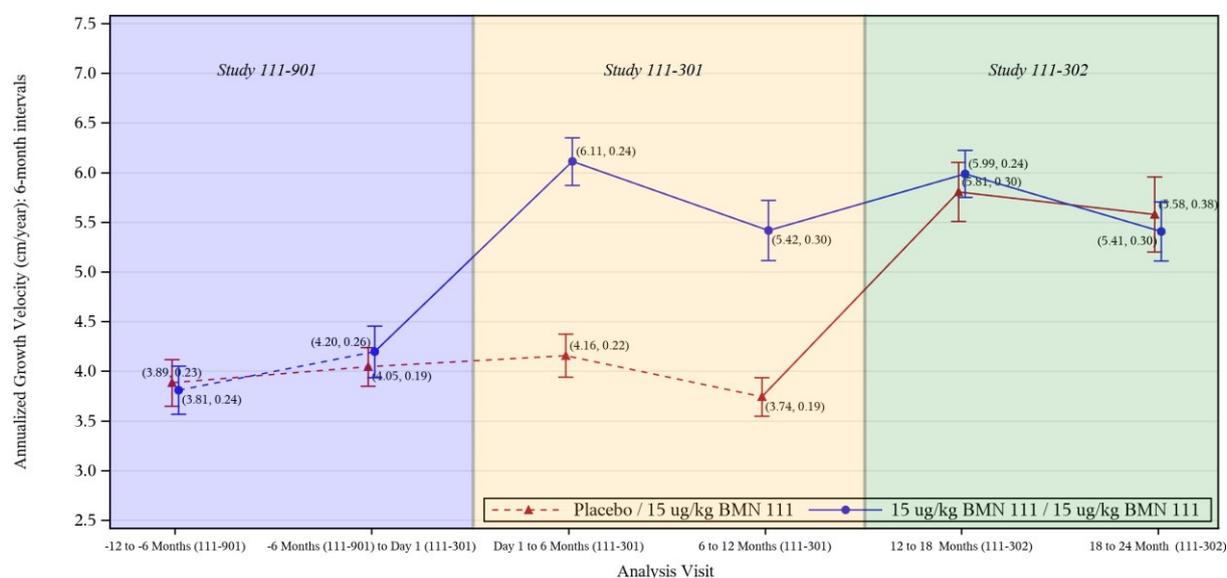


Abbildung 4-20: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Mittelwert (+/- SE), in 6-Monats-Intervallen im Zeitverlauf (FAS, Studie BMN 111-301 mit mindestens 12 Monaten Nachbeobachtung in Studie BMN 111-901)

Datenschnittpunkt: BMN 111-302 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020.

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; plc, Placebo; SE, Standardfehler [standard error]

Blaue und rote durchgezogene Linien repräsentieren die Behandlung mit Vosoritid 15 ug/kg; blaue und rote gestrichelte Linien repräsentieren Beobachtung/Placebo. 6-Monats-AGV wird über die letzten 6 Monate abgeleitet. Zum Beispiel: 6-Monats-Intervall FTS bei 18 bis 24 Monaten = $[(\text{Körpergröße bei Besuch in Monat 24} - \text{Körpergröße bei Besuch in Monat 18}) / (\text{Datum des Besuchs in Monat 24} - \text{Datum des Besuchs in Monat 18})] \times 365,25$.

Fehlende Bewertungen wurden nicht imputiert. Daten-Stichtag: 02NOV2020

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Abbildung 14.2.1.4C

Die Ergebnisse der unterstützenden, explorativen Vergleichsanalysen (Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142) zeigen, dass die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit für den Vosoritid-Arm sich über das zweite Jahr nicht änderte (LS Mean Änderung zu Baseline -0,12; 95% KI: 0,67;

0,42), während sie für den Placebo/Vosoritid-Arm nach Beginn der Behandlung mit Vosoritid anstieg (LS Mean Änderung zu Baseline 1,67; 95% KI: 1,11; 2,23). Nach der Umstellung auf Vosoritid und der Beibehaltung im Vosoritid-Arm in den 52 Wochen der BMN 111-302-Studie war die LS Mean Differenz für die Veränderung zu Baseline in der Studie BMN 111-302 bis zur Woche 52 -1,79 cm/Jahr (95% KI: -2,43; -1,15; mit einem zweiseitigen p-Wert <0,0001) zugunsten von Placebo/Vosoritid. Dies bestätigt ebenfalls die Beobachtung, dass der Behandlungseffekt im Vosoritid-Arm auch im zweiten Jahr der Behandlung erhalten bleibt. Die Ergebnisse für die Analyse der Studienteilnehmer, die die Studie vollendet haben, waren konsistent mit den zuvor genannten Analysen mit imputierten Größendaten.

Tabelle 4-141: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Zusammenfassung der ANCOVA im ersten und zweiten Jahr der Behandlung (FAS, mit Imputation)

	Placebo/Vosoritid (N=61)	Vosoritid (N=60)
Baseline BMN 111-302 ^c		
n	61	60
Mean (SD)	3,77 (1,29)	5,34 (1,74)
Median	3,73	5,59
Min; Max	0,8; 7,0	-0,2; 9,8
Woche 52 BMN 111-302		
n	61	60
Mean (SD)	5,70 (1,42)	5,46 (1,13)
Median	5,70	5,59
Min; Max	0,5; 9,4	2,8; 8,0
Änderung zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	1,93 (1,65)	0,12 (1,85)
Median	1,75	0,04
Min; Max	-2,1; 6,8	-3,8; 6,4
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	1,67 (1,11; 2,23)	-0,12 (-0,67; 0,42)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-1,79 (-2,43; -1,15)	
P-Wert	<0,0001	
<p>ANCOVA, Analyse der Kovarianz; AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; SD, Standardabweichung [standard deviation]; Max, Maximum; Min, Minimum; LS, kleinstes Quadrat; KI, Konfidenzintervall.</p> <p>LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines ANCOVA-Modells ermittelt. Die Modellterme umfassten das Stratum, definiert durch Geschlecht und das Tanner-Stadium in Studie BMN 111-301, Behandlung, Alter an Baseline in BMN 111-301, AGV an Baseline in BMN 111-301 und z-Score Körpergröße an Baseline in BMN 111-301.</p> <p>AGV an Post-Baseline wurde definiert als [(Körpergröße an Post- Baseline – Körpergröße an Baseline) / (Datum der Visite an Post Baseline – Datum der Baseline-Bewertung)] x 365,25. Fehlende Bewertungen werden imputiert.</p> <p>A Die Differenz war Vosoritid / Vosoritid minus Placebo / Vosoritid.</p> <p>B Zweiseitiger p-Wert.</p>		

^C Die Modellterme umfassten das Stratum, definiert durch Geschlecht und das Tanner-Stadium in Studie BMN 111-301, Behandlungsalter an Baseline in BMN 111-301, AGV an Baseline in BMN 111-301 und z-Score Körpergröße an Baseline in BMN 111-301.
Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 4.1.1.2. und Tabelle 14.2.1.1.14

Tabelle 4-142: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, ANCOVA, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (ANCOVA) (FAS, mit Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in Studie BMN 111-302)

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	Placebo / 15 µg/kg Vosoritid (N=54)	15 µg/kg Vosoritid / 15 µg/kg Vosoritid (N=52)
Baseline in BMN 111-302		
n	54	52
Mean (SD)	3,81 (1,31)	5,50 (1,79)
Median	3,73	5,80
25.; 75. Perzentil	2,73; 4,55	4,24; 6,68
Min; Max	0,8; 7,0	-0,2; 9,8
Woche 52 in BMN 111-302		
n	54	52
Mean (SD)	5,65 (1,47)	5,57 (1,10)
Median	5,70	5,75
25.; 75. Perzentil	4,88; 6,66	4,70; 6,34
Min; Max	0,5; 9,4	3,1; 8,0
Änderung zu Baseline		
n	54	52
Mean (SD)	1,84 (1,65)	0,07 (1,95)
Median	1,71	0,04
25.; 75. Perzentil	0,99; 2,59	-1,07; 1,03
Min; Max	-2,1; 6,8	-3,8; 6,4
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	1,66 (1,07; 2,24)	-0,11 (-0,70; 0,49)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) a	-1,76 (-2,45; -1,07)	
P-Wert	<,0001	
<p>^a Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid. ^B Zweiseitiger p-Wert. Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch Geschlecht und Tanner-Stadium in BMN 111-301, Behandlung, Alter an Baseline in BMN 111-301, AGV an Baseline in BMN 111-301 und z-Score Körpergröße an Baseline in BMN 111-301. AGV Post-Baseline ist definiert als [(Körpergröße an Post-Baseline – Körpergröße an Baseline)/(Datum der Studienvisite Post Baseline – Datum der Baseline-Beurteilung)] x 365,25. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert. Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.1.1.12</p>		

Studie BMN 111-202**Anfänglicher 6-monatiger Behandlungszeitraum**

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im ersten 6-Monats-Zeitraum der Studie BMN 111-202 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=8)	Alle Kohorten (N=34)
AGV (cm/Jahr)					
Baseline					
n	7	8	10	8	33
Mean (SD)	3,755 (1,1094)	2,891 (1,3920)	4,044 (2,2751)	4,492 (1,1889)	3,812 (1,6627)
Median	3,708	3,196	4,046	4,491	3,708
25. und 75. Perzentil	3,30; 4,51	2,09; 3,65	2,47; 6,33	3,70; 4,97	2,88; 4,52
Min; Max	1,81; 5,40	0,36; 4,90	0,68; 7,61	2,95; 6,67	0,36; 7,61
Tag 183					
n	7	8	10	8	33
Mean (SD)	3,384 (0,8881)	4,167 (1,2759)	6,058 (1,0668)	6,577 (1,1800)	5,158 (1,6789)
Median	3,396	4,006	5,884	6,957	4,933
25. und 75. Perzentil	2,73; 3,91	3,41; 4,42	5,53; 6,48	5,49; 7,58	3,89; 6,48
Min; Max	1,90; 4,66	2,72; 6,96	4,12; 7,92	4,88; 7,67	1,90; 7,92
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Tag 183					
n	7	8	10	8	33
Mean (SD)	-0,371 (1,5920)	1,276 (1,4387)	2,014 (1,9990)	2,085 (2,1375)	1,346 (1,9933)
Median	-0,146	1,348	2,652	2,899	1,597
25. und 75. Perzentil	-2,12; 0,65	0,11; 2,07	1,33; 3,04	0,60; 3,44	-0,17; 3,03
Min; Max	-2,61; 2,01	-0,59; 3,75	-2,08; 4,89	-1,73; 4,53	-2,61; 4,89
95% KI	-1,84; 1,10	0,07; 2,48	0,58; 3,44	0,30; 3,87	0,64; 2,05
p-Wert	0,5600	0,0405	0,0111	0,0282	0,0005
KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. N = Anzahl der Probanden, für die sowohl beim Baseline-Besuch als auch beim Besuch an Tag 183 Bewertungen vorliegen. Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den sechs Monaten vor dem Screeningbesuch in BMN 111-202 ermittelt. Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Tag 183 ist definiert als (Stehhöhe bei Besuch an Tag 183 – Stehhöhe bei Baseline-Besuch) / (Datum bei Besuch an Tag 183 – Datum Baseline-Besuch) x 365,25. ^A Veränderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Der zweiseitige p-Wert basiert auf dem gepaarten t-Test. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.4.1.1.1 und Tabelle 14.2.2.1					

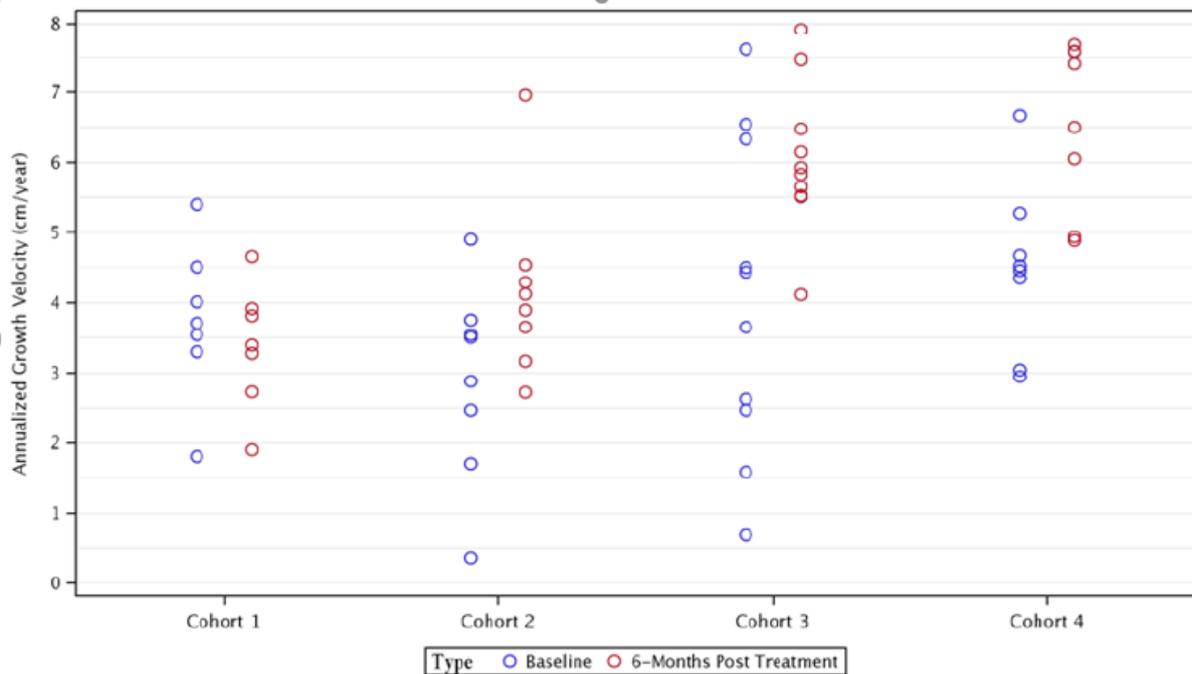


Abbildung 4-21: Punktdiagramm der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit bei Baseline und 6 Monate nach Behandlung nach Kohorte (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen

Probanden, bei denen sowohl Baseline als auch der Wert an Tag 183 nicht fehlten, wurden einbezogen.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den 6 Monaten vor dem Screeningbesuch in BMN 111-202 ermittelt.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Tag 183 ist definiert als (Stehhöhe an Tag 183 – Stehhöhe bei der Erstuntersuchung) / (Datum an Tag 183 Besuch – Datum des Erstbesuchs) x 365,25.

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Abbildung 11.4.1.1.1 und Abbildung 14.2.2.3.

AGV und die mittlere (SD) Veränderung von AGV gegenüber Baseline, die bei der Untersuchung an Tag 183 (6 Monate) geschätzt wurde, sind in Tabelle 4-143 zusammengefasst. Eine positive, statistisch signifikante dosisabhängige Reaktion wurde bei der Veränderung von AGV zu Baseline bis zu 15 µg/kg täglich beobachtet. Die mittlere Veränderung von AGV gegenüber Baseline betrug für die 2,5 µg/kg-Dosis-Kohorte -0,371 cm/Jahr (95% KI -1,84, 1,10, p=0,5600); für die 7,5 µg/kg-Dosis-Kohorte 1,276 cm/Jahr (95% KI 0,07, 2,48, p=0,0405); und für die 15 µg/kg-Dosis-Kohorte 2,014 cm/Jahr (95% KI 0,58, 3,44, p=0,0111). Bei der täglichen Dosis von 30 µg/kg (Kohorte 4) gab es keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline der AGV im Vergleich zur täglichen Dosis von 15 µg/kg (Kohorte 3), was darauf hindeutet, dass ein Plateau der Wirkung erreicht worden war.

Ein Punktdiagramm der AGV zu Beginn und 6 Monate nach der Behandlung ist in Abbildung 4-21 dargestellt.

In der anfänglichen 6-monatigen Behandlungsperiode führte die Verabreichung einer täglichen Dosis von 15 µg/kg zu einem Anstieg der mittleren AGV auf 6,058 cm/Jahr (Tabelle 4-144). Eine Wachstumsgeschwindigkeit von 6,058 cm/Jahr entspricht dem Bereich der

Wachstumsraten, die bei Kindern mit ähnlichem Alter und durchschnittlicher Statur (CDC 2017) und unterstützt den Wirksamkeitsnachweis, dass Vosoritid die Wachstumsgeschwindigkeit bei einer allgemein gut verträglichen Dosis erhöhen kann.

Langzeit-Behandlungszeitraum (6-monatige Erstbehandlung +18-monatige Verlängerung)

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=8)	Kohorten 3 & 4 (N=18)
AGV (cm/Jahr)			
Baseline			
n	10	8	18
Mean (SD)	4,044 (2,2751)	4,492 (1,1889)	4,243 (1,8370)
Median	4,046	4,491	4,449
25. und 75. Perzentil	2,47; 6,33	3,70; 4,97	2,95; 5,28
Min; Max	0,68; 7,61	2,95; 6,67	0,68; 7,61
Tag 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	6,058 (1,0668)	6,577 (1,1800)	6,289 (1,1163)
Median	5,884	6,957	6,103
25. und 75. Perzentil	5,53; 6,48	5,49; 7,58	5,53; 7,47
Min; Max	4,12; 7,92	4,88; 7,67	4,12; 7,92
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Tag 183			
n	10	8	18
Mean (SD)	2,014 (1,9990)	2,085 (2,1375)	2,045 (1,9995)
Median	2,652	2,899	2,899
25. und 75. Perzentil	1,33; 3,04	0,60; 3,44	1,33; 3,33
Min; Max	-2,08; 4,89	-1,73; 4,53	-2,08; 4,89
95% KI	0,58; 3,44	0,30; 3,87	1,05; 3,04
p-Wert	0,0111	0,0282	0,0004
Monat 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	5,912 (0,9195)	6,077 (0,6953)	5,985 (0,8086)
Median	5,571	6,027	5,853
25. und 75. Perzentil	5,12; 7,00	5,54; 6,68	5,25; 6,93
Min; Max	4,89; 7,07	5,13; 6,99	4,89; 7,07
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 12			
n	10	8	18
Mean (SD)	1,868 (2,0182)	1,585 (1,6406)	1,742 (1,8126)
Median	1,787	1,592	1,592
25. und 75. Perzentil	0,46; 3,97	0,32; 2,90	0,46; 3,49
Min; Max	-1,01; 4,21	-0,83; 3,88	-1,01; 4,21
95% KI	0,42; 3,31	0,21; 2,96	0,84; 2,64
p-Wert	0,0168	0,0292	0,0008
Monat 18			
n	10	8	18
Mean (SD)	5,616 (0,6961)	6,027 (0,4912)	5,799 (0,6326)
Median	5,860	6,136	5,979
25. und 75. Perzentil	5,19; 6,12	5,78; 6,29	5,61; 6,17
Min; Max	4,14; 6,32	5,10; 6,71	4,14; 6,71
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 18			
n	10	8	18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	1,572 (1,9706)	1,535 (1,1799)	1,556 (1,6216)
Median	1,939	1,613	1,613
25. und 75. Perzentil	-0,22; 3,46	0,49; 2,43	0,33; 3,13
Min; Max	-1,42; 4,22	0,04; 3,17	-1,42; 4,22
95% KI	0,16; 2,98	0,55; 2,52	0,75; 2,36
p-Wert	0,0326	0,0079	0,0008
Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	5,788 (0,6911)	6,030 (0,4444)	5,896 (0,5911)
Median	5,931	6,201	5,997
25. und 75. Perzentil	5,40; 6,46	5,71; 6,36	5,49; 6,40
Min; Max	4,23; 6,48	5,25; 6,44	4,23; 6,48
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	1,744 (1,7974)	1,538 (1,3387)	1,652 (1,5682)
Median	2,066	1,603	1,603
25. und 75. Perzentil	-0,09; 3,50	0,50; 2,47	0,21; 3,21
Min; Max	-1,13; 3,81	-0,34; 3,50	-1,13; 3,81
95% KI	0,46; 3,03	0,42; 2,66	0,87; 2,43
p-Wert	0,0134	0,0141	0,0003
<p>AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. N = Anzahl der Probanden, für die sowohl beim Baseline-Besuch als auch beim Besuch nach dem Baseline-Besuch Bewertungen vorliegen. Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den sechs Monaten vor dem Screening-Besuch in BMN 111-202 ermittelt. Die AGV an Tag 183 ist definiert als (Stehhöhe an Tag 183 – Stehhöhe bei der Erstuntersuchung) / (Datum an Tag 183 Besuch – Datum des Basisbesuchs) x 365,25. Die anderen in der Tabelle aufgeführten AGVs sind entsprechend definiert. ^aVeränderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Der zweiseitige p-Wert basiert auf dem zweiseitigen gepaarten t-Test. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 11.4.1.1.2 und Tabelle 14.2.</p>			

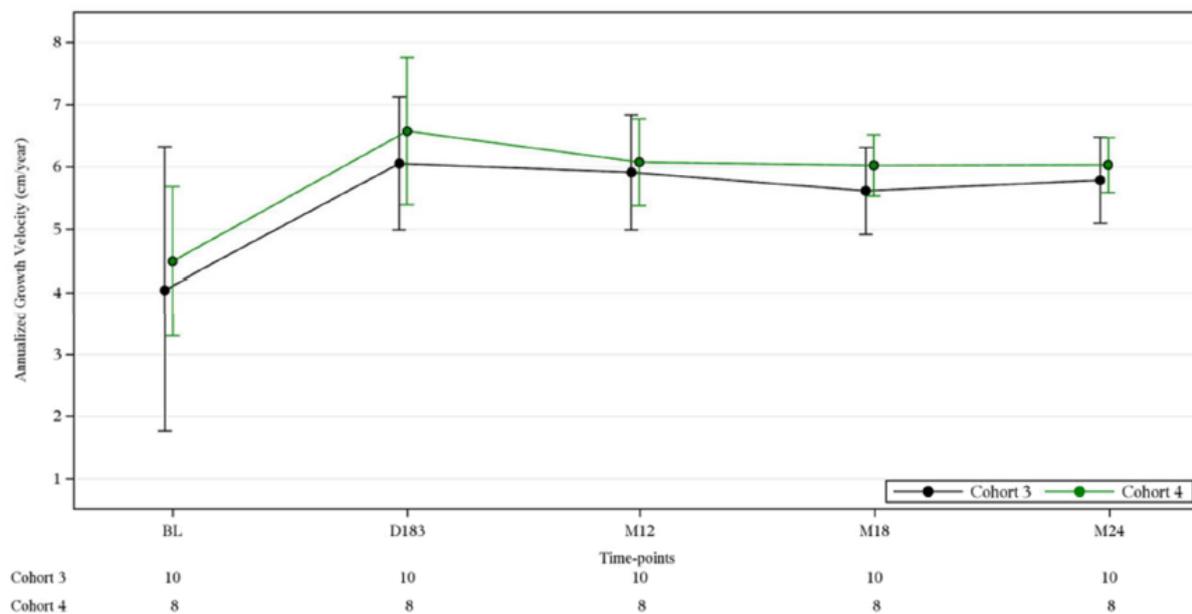


Abbildung 4-22: Mittlere Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im gesamten Studienzeitraum; Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) (Studie BMN 111-202) – Weitere Untersuchungen

Whisker-Balken stellen eine Standardabweichung über und unter dem Mean dar.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den 6 Monaten vor dem Screeningbesuch in BMN 111-202 ermittelt.

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Tag 183 ist definiert als (Stehhöhe an Tag 183 – Stehhöhe bei der Erstuntersuchung) / (Datum an Tag 183 Besuch – Datum des Basisbesuchs) x 365,25. Die anderen in der Tabelle aufgeführten AGVs sind entsprechend definiert.

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Abbildung 11.4.1.1.2 und Abbildung 14.2.2.6.

Datenanalysen der langfristigen Verabreichung von 15 µg/kg Tagesdosis (Kohorte 3) und 30 µg/kg Tagesdosis (Kohorte 4) bestätigten die Aufrechterhaltung der beobachteten klinisch bedeutsamen Wirkung auf die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit.

Die mittleren (SD) Veränderungen von AGV (cm/Jahr) gegenüber Baseline bei Probanden, die 15 µg/kg SC täglich in Kohorte 3 (n=10) erhielten, waren: Tag 183, 2,014 cm/Jahr (1,9990), (95% KI 0,58, 3,44; P=0,0111); 12 Monate, 1,868 (2,0182) cm/Jahr (95% KI 0,42, 3,31; P=0,0168); 18 Monate, 1,572 (1,9706) cm/Jahr (95% KI 0,16, 2,98 P=0,0326); und 24 Monate, 1,744 (1,7974) cm/Jahr (95% KI 0,46, 3,03; P=0,0134).

Ähnliche Effekte auf die mittlere (SD) Veränderung des AGV wurden bei Probanden beobachtet, die 30 µg/kg SC täglich in Kohorte 4 (n=8) erhielten. Die mittleren (SD) Veränderungen des AGV gegenüber Baseline waren an Tag 183, 2,085 (2,1375) cm/Jahr (95% KI 0,30, 3,87; P=0,0282); 12 Monate, 1,585 (1,6406) cm/Jahr (95% KI 0,21, 2,96; P=0,0292); 18 Monate, 1,535 (1,1799) cm/Jahr (95% KI 0,55, 2,52; P=0,0079); und 24 Monate, 1,538 (1,3387) cm/Jahr (95% KI 0,42, 2,66; P=0,0141) (Tabelle 4-144).

AGV am Besuch an Tag 183 ist definiert über die Stehhöhe als ((Stehhöhe am Besuch an Tag 183 – Stehhöhe am Besuch zu Beginn der Studie)/(Datum am Besuch an Tag 183 – Datum des Besuchs zu Beginn der Studie)) x 365,25. Die anderen in der Tabelle aufgeführten FAGs sind ähnlich definiert. Die Veränderungen gegenüber Baseline für die mittleren AGV der Kohorten 3 und 4 zeigen einen nachhaltigen und konsistenten Behandlungseffekt und sind in Abbildung 4-22 grafisch dargestellt.

Studie BMN 111-205

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Kumulative Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8)	Insgesamt (N = 30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	3,18 (1,24)	3,22 (1,06)	4,04 (1,41)	4,19 (1,19)	3,75 (1,28)
Median	3,08	3,08	3,94	4,27	3,66
Min; Max	1,8; 5,0	2,1; 5,1	1,6; 6,0	2,9; 6,7	1,6; 6,7
Monat 12					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	4,14 (0,69)	4,67 (1,23)	5,91 (0,92)	6,08 (0,70)	5,35 (1,17)
Median	4,42	4,49	5,57	6,03	5,29
Min; Max	2,8; 4,6	3,3; 6,4	4,9; 7,1	5,1; 7,0	2,8; 7,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,96 (1,18)	1,45 (0,91)	1,87 (1,34)	1,88 (1,66)	1,61 (1,32)
Median	0,86	1,71	2,06	1,59	1,64
Min; Max	-0,8; 2,4	0,3; 2,4	-0,7; 4,0	-0,8; 3,9	-0,8; 4,0
95% KI	-0,28; 2,20	0,50; 2,41	0,92; 2,83	0,49; 3,27	1,12; 2,10
Monat 24					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	4,93 (1,48)	5,62 (0,67)	5,66 (0,88)	5,98 (0,53)	5,59 (0,95)
Median	4,47	5,28	5,87	5,75	5,69
Min; Max	3,5; 7,6	5,0; 6,6	3,5; 6,7	5,4; 6,9	3,5; 7,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24^a					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	1,75 (1,81)	2,78 (1,08)	1,62 (1,13)	1,79 (1,03)	1,89 (1,26)
Median	1,00	3,12	1,28	1,73	1,59
Min; Max	0,5; 5,2	1,5; 4,1	0,3; 3,6	0,2; 3,5	0,2; 5,2
95% KI	-0,15; 3,64	1,44; 4,12	0,81; 2,43	0,93; 2,65	1,41; 2,37
Monat 36					
n	6	5	9	8	28
Mean (SD)	5,20 (0,65)	5,18 (1,33)	5,31 (1,58)	5,39 (0,74)	5,29 (1,11)
Median	5,21	5,00	5,54	5,33	5,27
Min; Max	4,5; 6,1	3,2; 6,7	3,2; 7,4	4,5; 6,6	3,2; 7,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36^a					
n	6	5	9	8	28
Mean (SD)	2,02 (1,16)	2,34 (1,00)	1,36 (1,65)	1,20 (1,50)	1,63 (1,41)
Median	2,05	2,12	0,67	1,00	1,59
Min; Max	0,5; 3,3	1,1; 3,5	-0,8; 3,7	-1,4; 3,2	-1,4; 3,7
95% KI	0,80; 3,23	1,10; 3,58	0,10; 2,63	-0,05; 2,45	1,08; 2,18
Monat 48					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	5,18 (1,13)	4,16 (1,39)	5,34 (1,81)	5,81 (0,88)	5,19 (1,43)
Median	5,13	4,20	5,12	5,76	5,18
Min; Max	3,8; 6,9	2,3; 6,4	2,2; 8,4	4,2; 6,9	2,2; 8,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 48^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	2,00 (1,32)	0,94 (1,80)	1,40 (1,91)	1,62 (1,35)	1,49 (1,59)
Median	2,00	1,18	1,23	1,94	1,78
Min; Max	-0,2; 3,4	-1,2; 2,8	-1,4; 4,7	-0,3; 3,5	-1,4; 4,7
95% KI	0,62; 3,39	-0,95; 2,83	-0,07; 2,86	0,49; 2,75	0,89; 2,09
Monat 60					
n	4	6	9	6	25
Mean (SD)	4,48 (1,02)	4,14 (1,39)	4,33 (1,32)	4,26 (1,10)	4,29 (1,17)
Median	4,51	4,42	4,55	4,32	4,55
Min; Max	3,2; 5,7	1,6; 5,5	1,9; 6,1	3,0; 5,4	1,6; 6,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 60^a					
n	4	6	9	6	25
Mean (SD)	0,86 (0,37)	0,92 (1,43)	0,38 (1,80)	-0,14 (1,33)	0,46 (1,44)
Median	0,70	0,88	0,32	-0,27	0,55
Min; Max	0,6; 1,4	-1,3; 2,6	-2,3; 3,9	-1,5; 1,9	-2,3; 3,9
95% KI	0,27; 1,44	-0,58; 2,42	-1,00; 1,77	-1,54; 1,26	-0,13; 1,06
Monat 72					
n	2	3	6	6	17
Mean (SD)	0,90 (0,24)	3,35 (1,30)	4,61 (1,85)	4,68 (2,06)	3,98 (2,05)
Median	0,90	3,78	3,94	3,97	3,83
Min; Max	0,7; 1,1	1,9; 4,4	2,3; 7,3	2,7; 8,1	0,7; 8,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 72^a					
n	2	3	6	6	17
Mean (SD)	-2,49 (2,48)	0,15 (1,62)	0,35 (3,31)	0,28 (1,45)	-0,04 (2,38)
Median	-2,49	-0,16	-0,26	0,76	-0,16
Min; Max	-4,2; -0,7	-1,3; 1,9	-3,6; 5,7	-1,9; 1,7	-4,2; 5,7
95% KI	-24,80; 19,82	-3,89; 4,18	-3,12; 3,83	-1,25; 1,80	-1,27; 1,18
Monat 84					
n	1	2	5	0	8
Mean (SD)	2,98 (NA)	5,74 (0,03)	3,29 (2,03)	NA (NA)	3,86 (1,92)
Median	2,98	5,74	2,51	NA	4,13
Min; Max	3,0; 3,0	5,7; 5,8	0,8; 5,5	NA; NA	0,8; 5,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 84^a					
n	1	2	5	0	8
Mean (SD)	-2,00 (NA)	3,47 (0,33)	-0,77 (3,27)	NA (NA)	0,13 (3,25)
Median	-2,00	3,47	0,92	NA	0,99
Min; Max	-2,0; -2,0	3,2; 3,7	-5,2; 2,6	NA; NA	-5,2; 3,7
95% KI	NA; NA	0,53; 6,42	-4,84; 3,29	NA; NA	-2,58; 2,85
Monat 96					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	-0,10 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-0,10 (NA)
Median	-0,10	NA	NA	NA	-0,10
Min; Max	-0,1; -0,1	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-0,1; -0,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 96^a					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	-5,08 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-5,08 (NA)
Median	-5,08	NA	NA	NA	-5,08
Min; Max	-5,1; -5,1	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-5,1; -5,1
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation].					

Die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline wurde anhand der Daten von BMN 111-901 in den sechs Monaten vor dem Screening-Besuch in BMN 111-202 ermittelt.

GV (cm/Jahr) bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als $[(\text{Größe beim Post-Baseline-Besuch} - \text{Größe beim Screening}) / (\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Screening-Bewertung})] \times 365,25$.

^A Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.

Quelle: Efficacy Update Report 111-205; Datenschnitt 25. Februar 2022; Tabelle 4.1.1; Tabelle 14.2.1.1

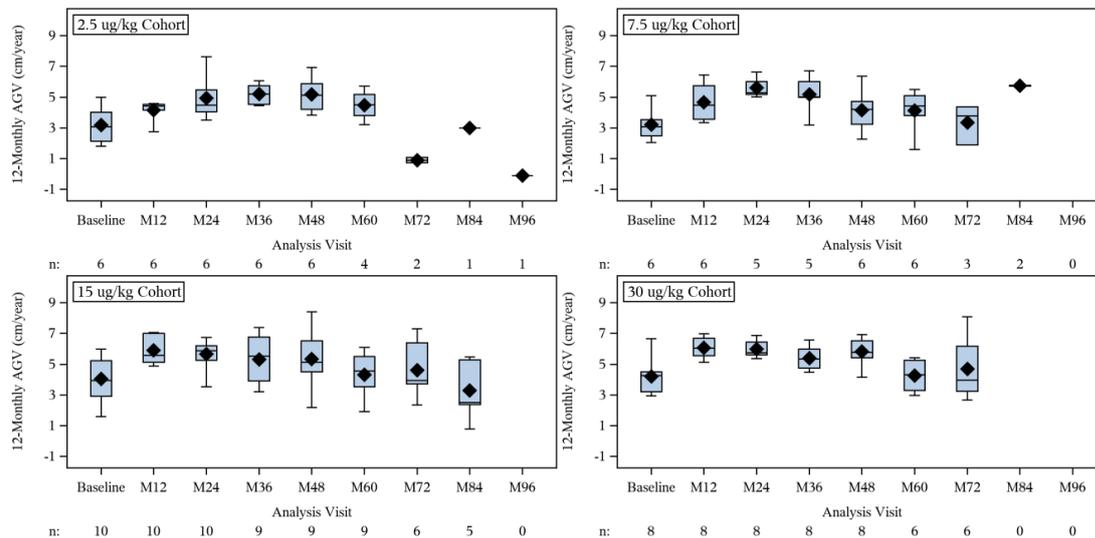


Abbildung 4-23: Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit im Zeitverlauf nach Kohorte (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und die Whisker stellen die 2,5 und 97,5 Perzentile dar. Sternchen stehen für Ausreißer. AGV (cm/Jahr) bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als $[(\text{Größe beim Post-Baseline-Besuch} - \text{Größe beim Screening}) / (\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Screening-Bewertung})] \times 365,25$.

Quelle: Efficacy Update Report 111-205; Datenschnitt 25. Februar 2022; Abbildung 4.1.1 und 14.2.1.1.1

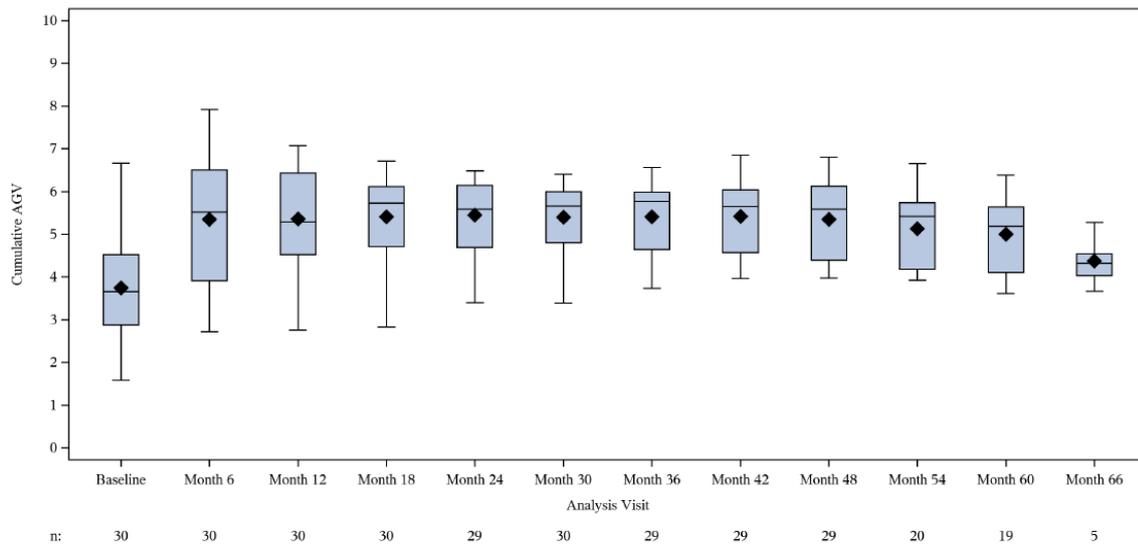


Abbildung 4-24: Box-Plot der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit nach Gesamtbevölkerung (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und die Whisker stellen die 2,5. und 97,5. Perzentile dar. Sternchen stehen für Ausreißer. AGV (cm/Jahr) bei einem Post-Baseline-Besuch ist definiert als $[(\text{Größe beim Post-Baseline-Besuch} - \text{Größe beim Screening}) / (\text{Datum des Post-Baseline-Besuchs} - \text{Datum der Screening-Bewertung})] \times 365,25$.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Abbildung 10.4.1.1.2 und Abbildung 14.2.1.1.4.

Die mittlere (SD) kumulative AGV bei BMN 111-202 Baseline betrug 3,18 (1,24) cm/Jahr für Kohorte 1, 3,22 (1,06) cm/Jahr für Kohorte 2, 4,04 (1,41) cm/Jahr für Kohorte 3 und 4,19 (1,19) cm/Jahr für Kohorte 4. Die Verbesserungen der AGV im Vergleich zu Baseline wurden während der gesamten Behandlungsdauer in allen vier Kohorten beobachtet. Die mittlere (SD) Verbesserung von AGV von Baseline bis Monat 72 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug -2,49 (2,48), 0,15 (1,62) bzw. 0,35 (3,31) und 0,28 (1,45) cm/Jahr. Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 (keine Teilnehmer der Kohorte 4 absolvierten Besuche ab Monat 84) betrug die mittlere (SD) Verbesserung des AGV in Monat 84 (N=9, insgesamt) 1,06 (1,73) cm/Jahr. In den Kohorten 1, 2 und 3, die Vosoritid länger erhalten hatten, blieben die Verbesserungen bis Monat 60 erhalten (mittlere Veränderung (SD) (N=25): +0,46 (1,44) cm/Jahr). Für alle Kohorten zusammen betrug die mittlere (SD) Gesamtverbesserung des AGV von Baseline in Monat 48 und Monat 60 1,49 (1,59) bzw. 0,46 (1,44) cm/Jahr; (Tabelle 4-145). Dieser leichte Rückgang der Veränderung der AGV in Monat 60 im Vergleich zur ursprünglichen Baseline ist zu erwarten; ein natürlicher Abwärtstrend der Wachstumsgeschwindigkeit wird bei Kindern mit Achondroplasie in diesem Alter beobachtet [17]. In Monat 72 (N=17) wurde ein leichter Rückgang mit einer mittleren (SD) Veränderung gegenüber Baseline von -0,04 (2,38) cm/Jahr festgestellt, was in erster Linie auf den in Kohorte 1 beobachteten Rückgang des AGV von -2,49 (2,48) cm/Jahr zurückzuführen ist (die Kohorten 2, 3 und 4 zeigen eine leichte Verbesserung des AGV von 0,15 (1,62), 0,35 (3,31), 0,28 (1,45) cm/Jahr). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 zeigte die AGV in Monat 84 (N=8) eine leichte Verbesserung

gegenüber Baseline von +0,13 (3,25) cm/Jahr (Rückgang der AGV in den Kohorten 1 und 3 mit -2,00 (NA) und -0,77 (3,27) cm/Jahr und eine Verbesserung in Kohorte 2 mit 3,47 (0,33) cm/Jahr).

Studie BMN 111-208

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im 6-Monats-Intervall im Zeitverlauf der Studie BMN 111-208, alle Behandelten Patienten (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)			
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6
Baseline				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	22,03 (3,87)	10,61 (3,75)	5,49 (1,78)	4,80 (0,91)
Median	22,32	9,91	5,41	4,79
25.; 75. Perzentil	19,46; 24,63	8,19; 12,93	4,43; 6,44	3,84; 5,46
Min; Max	16,4; 30,2	3,9; 18,5	0,6; 10,5	3,8; 6,1
Monat 6				
n	9	15	33	5
Mean (SD)	12,62 (2,13)	8,63 (2,72)	6,27 (2,55)	5,89 (1,54)
Median	12,46	8,04	6,39	5,84
25.; 75. Perzentil	10,84; 14,43	6,30; 10,66	4,59; 8,26	5,16; 6,26
Min; Max	9,4; 15,9	5,2; 14,5	-0,9; 11,3	4,0; 8,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 6^a				
n	9	15	33	5
Mean (SD)	-8,21 (3,25)	-1,76 (4,57)	0,82 (3,31)	1,35 (1,83)
Median	-9,03	-1,21	1,14	2,03
25.; 75. Perzentil	-10,46; -5,24	-6,33; 1,71	-1,14; 2,24	0,60; 2,41
Min; Max	-13,3; -3,6	-8,4; 6,1	-6,8; 7,9	-1,5; 3,2
Monat 12				
n	9	13	32	5
Mean (SD)	9,10 (1,87)	8,59 (2,40)	6,28 (1,80)	5,64 (1,21)
Median	8,68	8,34	6,52	5,64
25.; 75. Perzentil	8,27; 10,93	6,94; 10,64	4,90; 7,55	4,73; 6,55
Min; Max	6,6; 11,6	4,4; 11,7	2,8; 9,7	4,2; 7,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12^a				
n	9	13	32	5
Mean (SD)	-11,73 (4,33)	-2,05 (2,37)	0,82 (2,43)	1,10 (1,24)
Median	-11,95	-2,17	1,06	0,62
25.; 75. Perzentil	-14,07; -9,79	-3,16; -0,88	-1,02; 2,32	0,39; 1,09
Min; Max	-18,7; -4,8	-6,8; 1,4	-5,1; 5,4	0,2; 3,2
Monat 18				
n	7	12	26	5
Mean (SD)	10,60 (3,48)	3,74 (2,57)	5,12 (2,07)	6,29 (2,64)
Median	11,09	3,95	5,24	6,40
25.; 75. Perzentil	9,22; 12,11	1,62; 5,34	3,89; 7,03	4,50; 6,71
Min; Max	4,2; 15,8	-0,6; 8,2	0,7; 8,0	3,5; 10,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 18^a				
n	7	12	26	5
Mean (SD)	-11,97 (4,78)	-7,92 (5,80)	-0,43 (2,40)	1,54 (2,15)
Median	-13,22	-7,82	-0,40	2,15
25.; 75. Perzentil	-15,41; -8,29	-12,02; -5,19	-1,66; 1,51	-0,31; 2,56

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)			
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6
Min; Max	-19,2; -5,0	-16,6; 4,3	-4,6; 5,9	-1,0; 4,2
Monat 24				
n	3	11	19	1
Mean (SD)	2,09 (3,19)	5,77 (2,76)	6,23 (2,07)	9,92 (NA)
Median	1,69	6,47	6,71	9,92
25.; 75. Perzentil	-0,88; 5,46	4,50; 7,29	4,54; 7,94	9,92; 9,92
Min; Max	-0,9; 5,5	-0,2; 10,3	2,7; 9,1	9,9; 9,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24^a				
n	3	11	19	1
Mean (SD)	-22,69 (8,56)	-5,79 (5,10)	1,01 (3,13)	3,80 (NA)
Median	-22,94	-7,15	1,30	3,80
25.; 75. Perzentil	-31,12; -14,01	-9,88; -3,63	-1,69; 3,17	3,80; 3,80
Min; Max	-31,1; -14,0	-12,0; 3,4	-3,6; 6,4	3,8; 3,8
Monat 30				
n	NA	8	16	NA
Mean (SD)	NA (NA)	5,76 (1,79)	5,73 (1,89)	NA (NA)
Median	NA	6,36	5,27	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	4,56; 6,94	4,42; 7,19	NA; NA
Min; Max	NA; NA	2,5; 7,8	2,8; 9,3	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 30^a				
n	NA	8	16	NA
Mean (SD)	NA (NA)	-5,22 (5,03)	0,91 (2,38)	NA (NA)
Median	NA	-6,21	1,02	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	-9,23; -1,46	-0,92; 2,19	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-11,1; 3,1	-3,3; 5,8	NA; NA
Monat 36				
n	NA	NA	9	NA
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	6,00 (1,19)	NA (NA)
Median	NA	NA	5,95	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	4,88; 6,97	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	4,4; 7,5	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36^a				
n	NA	NA	9	NA
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,72 (2,38)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,74	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,26; 1,69	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-3,8; 4,3	NA; NA
Monat 42				
n	NA	NA	2	NA
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	5,12 (0,06)	NA (NA)
Median	NA	NA	5,12	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	5,07; 5,16	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	5,1; 5,2	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 42^a				
n	NA	NA	2	NA
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-0,22 (0,25)	NA (NA)
Median	NA	NA	-0,22	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0,39; -0,05	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-0,4; 0,0	NA; NA

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)			
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6
AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].				
<p>^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline war definiert als die letzte Untersuchung vor Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments definiert.</p> <p>* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>Für Probanden, die zu Beginn der Behandlung mit Vosoritid 0 bis <6 Monate alt waren, ist die Baseline AGV definiert als $[(\text{Größe an Baseline} - \text{letzte Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1}) / (\text{Datum der Baseline Messung} - \text{Datum der letzten Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1})] \times 365,25$. Für alle anderen Probanden wird stattdessen die Körpergröße 6 Monate vor Tag 1 der Vosoritidbehandlung verwendet. AGV wird bei jedem Besuch über den vorangegangenen 6-Monats-Zeitraum abgeleitet. Zum Beispiel: $\text{AGV Woche 26 bis Woche 52} = [(\text{Größe bei Besuch in Woche 52} - \text{Größe bei Besuch in Woche 26}) / (\text{Datum des Besuchs in Woche 52} - \text{Datum des Besuchs in Woche 26})] \times 365,25$.</p> <p>Bei Probanden, die <24 Monate alt sind, hat die Körperlänge Vorrang vor der Stehhöhe. Im ersten Jahr der Behandlung hat bei Probanden, die zu Beginn der Behandlung <24 Monate und in Woche 52 ≥24 Monate alt sind, die Körperlänge das ganze Jahr über Vorrang.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt 26. Januar 2022; Tabelle 10.4.2.2.1 und Tabelle 14.2.2.2.3</p>				

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Bei Probanden im Alter von ≥24 Monaten wurden, dem natürlichen Muster der Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit in dieser Altersgruppe folgend, zu allen Zeitpunkten außer zweien, eine positive Veränderung der mittleren AGV gegenüber Baseline beobachtet. Bei Probanden im Alter von ≥24 bis <60 Monaten betrug die mittlere (SD) AGV zu allen Zeitpunkten >5 cm pro Jahr, bis einschließlich Monat 42 (Abbildung 4-25). Die mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline war zu allen Zeitpunkten positiv, außer an zweien (Monat 18, -0,43 (2,40), n = 26; Monat 42, -0,22 (0,25), n=2). Bei den Probanden im Alter von ≥60 Monaten betrug die mittlere AGV >5 cm pro Jahr zu jedem Messzeitpunkt nach Baseline (Abbildung 4-26).

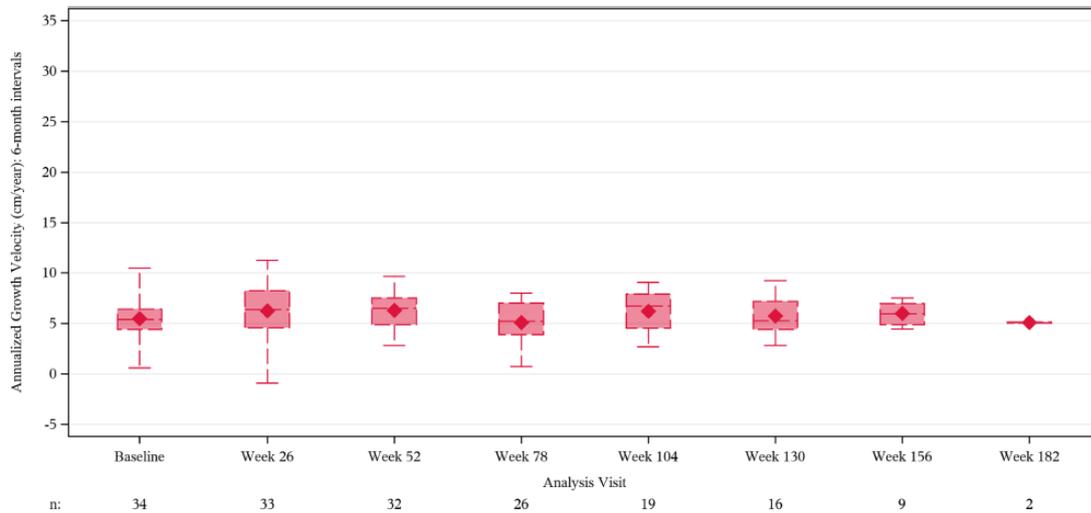


Abbildung 4-25: Box-Plot des 6-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-206/208) ≥ 24 bis < 60 Monate, alle behandelten Probanden (FAS) – Weitere Untersuchungen

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity].

Boxplot zeigt das 25. und 75. Perzentil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stehen für Ausreißer.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Für Probanden, die zu Beginn der Behandlung mit Vosoritid 0 bis < 6 Monate alt waren, ist die Baseline AGV definiert als

$$\left[\frac{\text{Größe an Baseline} - \text{letzte Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1}}{\text{Datum der Baseline Messung} - \text{Datum der letzten Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1}} \right] \times 365,25$$

Für alle anderen Probanden wird stattdessen die

Körpergröße 6 Monate vor Tag 1 der Vosoritidbehandlung verwendet. AGV wird bei jedem Besuch über den vorangegangenen 6-Monats-Zeitraum abgeleitet. Zum Beispiel: AGV Woche 26 bis Woche 52 = $\left[\frac{\text{Größe bei Besuch in Woche 52} - \text{Größe bei Besuch in Woche 26}}{\text{Datum des Besuchs in Woche 52} - \text{Datum des Besuchs in Woche 26}} \right] \times 365,25$

$$\left[\frac{\text{Größe bei Besuch in Woche 52} - \text{Größe bei Besuch in Woche 26}}{\text{Datum des Besuchs in Woche 52} - \text{Datum des Besuchs in Woche 26}} \right] \times 365,25$$

Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt 26. Januar 2022 Abbildung 10.4.2.2.3 und Abbildung 14.2.2.2.1B

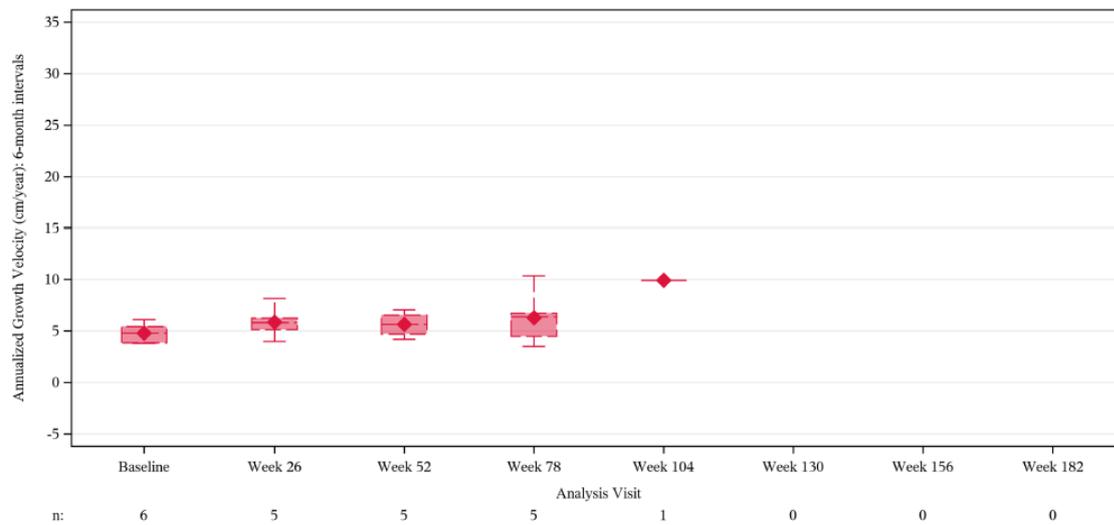


Abbildung 4-26: Box-Plot des 6-Monats-Intervalls der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit (Studie BMN 111-206/208) ≥ 60 Monate, alle behandelten Probanden (FAS) – Weitere Untersuchungen

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity].

Boxplot zeigt das 25. und 75. Perzentil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil (Whisker). Sternchen stehen für Ausreißer.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets

Für Probanden, die zu Beginn der Behandlung mit Vosoritid 0 bis < 6 Monate alt waren, ist die Baseline AGV definiert als

$[(\text{Größe an Baseline} - \text{letzte Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1}) / (\text{Datum der Baseline Messung} - \text{Datum der letzten Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1})] \times 365,25$. Für alle anderen Probanden wird

stattdessen die

Körpergröße 6 Monate vor Tag 1 der Vosoritidbehandlung verwendet. AGV wird bei jedem Besuch über den vorangegangenen 6-Monats-Zeitraum abgeleitet. Zum Beispiel: AGV Woche 26 bis Woche 52 = $[(\text{Größe bei Besuch in Woche 52} - \text{Größe bei Besuch in Woche 26}) / (\text{Datum des Besuchs in Woche 52} - \text{Datum des Besuchs in Woche 26})] \times$

$365,25$.

Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt 26. Januar 2022 Abbildung 10.4.2.2.4 und Abbildung 14.2.2.2.1B

4.3.2.3.3.1.2 z-Score Körpergröße – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-147: Operationalisierung von Endpunkt z-Score Körpergröße – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	<p>Der Endpunkt z-Score Körpergröße folgt derselben Operationalisierung wie in die Studie BMN 111-301.</p> <p>Jede Messung der Stehhöhe wurde in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungswert (SD) umgerechnet, der auch als z-Score bezeichnet wird, durch Vergleich mit Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC).</p> <p>Der z-Score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitfenstern aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302 und bis zu 45 Tagen nach der letzten Dosis (im Falle des Absetzens des Studienmedikaments) evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline • Woche 26 • Woche 52 • Woche 78 (und alle 26 Wochen danach) <p>Die Resultate wurden mittels deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum) zusammengefasst und nach Behandlungsgruppen (plc/vos und vos/vos) und insgesamt dargestellt. Die Änderung von Baseline (definiert als die letzte Messung vor der ersten Vosoritid-Dosis) wurden ebenso zusammengefasst, mit dem Zusatz von 95%-Konfidenzgrenzen für den Mittelwert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> <p>Der z-Score für Körpergröße wurde zusätzlich zum Bezug auf Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur in einer post hoc-Analyse durch Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten (Mittelwerte und SD) von Hoover-Fong 2021 abgeleitet [137].</p> <p>Weiterhin wurde für den Endpunkt ein Vergleich der Vosoritid-Behandlung (52 Wochen BMN 111-301 + 52 Wochen 302) mit einer Längsschnittbeobachtung über 2 Jahre bei unbehandelten Kindern unter Verwendung von prospektiv erhobenen 1-Jahres-Beobachtungsdaten der Studie BMN 111-901 ergänzt durch 52 Wochen Placebo-Behandlung in BMN 111-301.</p> <p>Zusätzlich wurden vergleichende Analysen von Vosoritid in der Studie BMN 111-301/302 mit einer externen Kontrolle durchgeführt. Die externe Kontrollgruppe wurde aus einer aktuellen, retrospektiven Beobachtungsstudie (ACH-NH-Studie/CLARITY) gebildet. Es wurde eine Querschnittsstudie über einen Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt.</p>
BMN 111-202	<p>Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC abgeleitet. Die Daten werden als SD über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (was 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].</p> <p>Der z-Score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitpunkten beurteilt:</p> <p>An Baseline (aus Studie BMN 111-901) und alle 6 Monate.</p>

	<p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der LS Mean (95% KI, p-Wert) und Medianen (25. Und 75 Perzentil, Minimum-Maximum) Veränderung der z-Score Körpergröße für Kohorte 1 bis 4 (Monat 6) und Kohorte 3 und 4 (Monat 6, 9, 12, 18 und 24) gegenüber Baseline.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeits-Population.</p>
BMN 111-205	<p>Die z-Scores für die Körpergröße bei Studienbeginn wurden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß der CDC abgeleitet. Die Daten werden als SD über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt (was 0 entspricht). Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr SD unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht (Cohen 2008; Collett-Solberg 2019) [13, 14].</p> <p>Der z-Score Körpergröße wurde zu folgenden vordefinierten Zeitpunkten beurteilt:</p> <p>Bei Baseline (Patienten, die 24 Monate in Studie BMN 111-202 teilnahmen) und alle 6 Monate bis zum Erreichen der NFAH (near-final adult height; der nahezu endgültigen Erwachsenenengröße) oder 5 Jahre.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der LS mean (95% KI, p-Wert) und der medianen (25. Und 75 Perzentil, Minimum-Maximum) Veränderung der z-Score Körpergröße für alle 4 Kohorten in Monat 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60) gegenüber Baseline.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p> <p>Der z-Score für Körpergröße wurde zusätzlich zum Bezug auf Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur in einer post hoc-Analyse durch Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten (Mittelwerte und SD) von Hoover-Fong 2021 abgeleitet [137].</p> <p>Zusätzlich wurden vergleichende Analysen von Vosoritid in der Studie BMN 111-202/205 mit einer externen Kontrolle durchgeführt. Die externe Kontrollgruppe wurde aus einer aktuellen, retrospektiven Beobachtungsstudie (ACH-NH-Studie/CLARITY) gebildet. Es wurde eine Querschnittsstudie über einen Zeitraum von 7 Jahren durchgeführt</p>
BMN 111-208	<p>z-Score Körpergröße ist primärer Endpunkt.</p> <p>Jede Messung der Körperlänge/Stehhöhe wurde in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungswert (SD) umgerechnet, der auch als z-Score bezeichnet wird, im Vergleich mit Referenzdaten der CDC für Kinder mit durchschnittlicher Statur.</p> <p>Als allgemeine Regel wurde die Stehhöhe/Sitzhöhe verwendet, wenn die Teilnehmer ≥ 24 Monate alt waren. Wenn die Teilnehmer < 24 Monate alt waren, wurde die Körperlänge bzw. der Abstand zwischen Scheitel und Rumpf verwendet. Wenn die Körperlänge nicht gemessen wurde und die Stehhöhe verfügbar war, wurde die Stehhöhe verwendet und umgekehrt. Bei Probanden, für die beide Messwerte vorlagen, wurden die gleichartigen Messparameter je nach Alter verwendet.</p> <p>Die Wachstumsmessungen sollten bei jedem Beurteilungsbesuch ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der ersten Messung bei der Baseline) von einem geschulten Studienmitarbeiter durchgeführt werden, vorzugsweise durch die gleiche Person, die diese Daten während der gesamten Studie sammelt.</p> <p>Anthropometrische Messungen erfolgen an Baseline, Woche 13, 26, 39, 52, danach alle 26 Wochen bis Woche 312 und dann alle 52 Wochen sowie während der Sicherheitsnachuntersuchung oder der Visite bei Studienabbruch.</p> <p>Die z-Scores Körpergröße wurden an Baseline bestimmt, und darauffolgend alle 26 Wochen bis einschließlich Woche 312 und dann alle 52 Wochen. Dabei wurden für die Wachstumsmaße die absoluten Werte und ihre Veränderung zu Baseline zusammengefasst und dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population.</p> <p>Zusätzlich wurden vergleichende Analysen von Vosoritid in der Studie 111-206/111-208 mit zwei externen Kontrollen durchgeführt. Die zwei externen Kontrollarme wurden aus einer aktuellen, retrospektiven Beobachtungsstudie (ACH-NH-Studie/CLARITY) sowie aus prospektiven Beobachtungs- und Placebostudiendaten aus dem klinischen</p>

Entwicklungsprogramm von Vosoritid gebildet. Es wurden Längs- und Querschnittsstudien über einen Zeitraum von 4 Jahren durchgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „z-Score Körpergröße“ als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Tabelle 4-148: Ergebnisse für z-Score Körpergröße über die Zeit der Studie BMN 111-302 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Körpergröße z-Score; SD			
Baseline			
n	61	58	119
Mean (SD)	-5,14 (1,09)	-5,09 (1,11)	-5,12 (1,09)
Median	-5,11	-5,12	-5,11
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,7; -1,1	-7,8; -1,1
Woche 26 der Behandlung			
n	53	58	111
Mean (SD)	-5,07 (1,12)	-4,94 (1,09)	-5,00 (1,10)
Median	-4,98	-4,94	-4,97
Min; Max	-7,6; -2,9	-7,5; -1,0	-7,6; -1,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	53	58	111
Mean (SD)	0,15 (0,20)	0,15 (0,20)	0,15 (0,20)
Median	0,13	0,14	0,14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	-0,3; 0,7	-0,2; 0,6	-0,3; 0,7
95% KI	0,10; 0,21	0,10; 0,20	0,11; 0,19
Woche 52 der Behandlung			
n	53	58	111
Mean (SD)	-4,87 (1,13)	-4,85 (1,09)	-4,86 (1,10)
Median	-4,82	-4,79	-4,81
Min; Max	-7,5; -2,6	-7,5; -1,1	-7,5; -1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	53	58	111
Mean (SD)	0,23 (0,34)	0,24 (0,31)	0,23 (0,32)
Median	0,22	0,19	0,22
Min; Max	-0,4; 1,1	-0,4; 1,0	-0,4; 1,1
95% KI	0,13; 0,32	0,15; 0,32	0,17; 0,29
Woche 78 der Behandlung			
n	55	47	102
Mean (SD)	-4,75 (1,07)	-4,66 (1,11)	-4,71 (1,08)
Median	-4,74	-4,75	-4,74
Min; Max	-6,8; -2,6	-6,8; -1,2	-6,8; -1,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	55	47	102
Mean (SD)	0,31 (0,51)	0,32 (0,47)	0,32 (0,49)
Median	0,29	0,39	0,35
Min; Max	-0,7; 1,4	-0,8; 1,4	-0,8; 1,4
95% KI	0,17; 0,45	0,19; 0,46	0,22; 0,41
Woche 104 der Behandlung			
n	58	48	106
Mean (SD)	-4,80 (1,13)	-4,51 (1,10)	-4,67 (1,12)
Median	-4,76	-4,44	-4,64
Min; Max	-7,2; -2,5	-7,3; -1,4	-7,3; -1,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			
n	58	48	106
Mean (SD)	0,38 (0,64)	0,46 (0,57)	0,42 (0,60)
Median	0,47	0,50	0,49
Min; Max	-1,0; 1,5	-1,0; 1,7	-1,0; 1,7
95% KI	0,21; 0,55	0,30; 0,63	0,30; 0,53
Woche 130 der Behandlung			
n	42	49	91
Mean (SD)	-4,76 (1,06)	-4,46 (1,15)	-4,60 (1,11)
Median	-4,72	-4,32	-4,63
Min; Max	-7,0; -2,2	-7,4; -1,7	-7,4; -1,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	42	49	91
Mean (SD)	0,50 (0,74)	0,57 (0,61)	0,54 (0,67)
Median	0,62	0,62	0,62
Min; Max	-1,1; 1,8	-1,1; 1,7	-1,1; 1,8
95% KI	0,27; 0,74	0,40; 0,75	0,40; 0,68
Woche 156 der Behandlung			
n	5	52	57
Mean (SD)	-4,23 (1,40)	-4,39 (1,17)	-4,38 (1,18)
Median	-4,78	-4,23	-4,24
Min; Max	-5,5; -2,0	-7,3; -1,8	-7,3; -1,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a			
n	5	52	57
Mean (SD)	0,34 (0,91)	0,65 (0,63)	0,62 (0,65)
Median	0,92	0,66	0,68
Min; Max	-0,9; 1,1	-1,1; 1,6	-1,1; 1,6
95% KI	-0,79; 1,47	0,47; 0,82	0,45; 0,80
Woche 182 der Behandlung			
n	3	34	37
Mean (SD)	-5,12 (0,23)	-4,27 (1,04)	-4,34 (1,03)
Median	-5,25	-4,21	-4,34
Min; Max	-5,3; -4,9	-6,1; -2,6	-6,1; -2,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182^a			
n	3	34	37
Mean (SD)	-0,09 (0,95)	0,81 (0,63)	0,74 (0,69)
Median	-0,17	1,03	0,89
Min; Max	-1,0; 0,9	-0,2; 1,9	-1,0; 1,9
95% KI	-2,45; 2,26	0,59; 1,03	0,51; 0,97
Woche 208 der Behandlung			
n	1	8	9
Mean (SD)	-5,15 (NA)	-3,51 (0,93)	-3,69 (1,03)
Median	-5,15	-3,34	-3,64
Min; Max	-5,2; -5,2	-5,3; -2,5	-5,3; -2,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 208^a			
n	1	8	9
Mean (SD)	-0,07 (NA)	1,04 (0,77)	0,92 (0,81)
Median	-0,07	1,27	1,24
Min; Max	-0,1; -0,1	-0,4; 1,8	-0,4; 1,8
95% KI	NA; NA	0,40; 1,69	0,30; 1,54
Woche 234 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	-2,66 (NA)	-2,66 (NA)
Median	NA	-2,66	-2,66
Min; Max	NA; NA	-2,7; -2,7	-2,7; -2,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 234^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	1,67 (NA)	1,67 (NA)
Median	NA	1,67	1,67
Min; Max	NA; NA	1,7; 1,7	1,7; 1,7
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA
Woche 260 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	-2,99 (NA)	-2,99 (NA)
Median	NA	-2,99	-2,99
Min; Max	NA; NA	-3,0; -3,0	-3,0; -3,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 260^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	1,35 (NA)	1,35 (NA)
Median	NA	1,35	1,35
Min; Max	NA; NA	1,4; 1,4	1,4; 1,4
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; plc, Placebo; SD, Standardabweichung [standard deviation]; NA, nicht anwendbar; vos, Vosoritid.

^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.

Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.

Quelle: Efficacy Update Report 111-302 Datenschnitt 25. Februar 2022; Tabelle 4.2.1; Tabelle 14.2.2.1

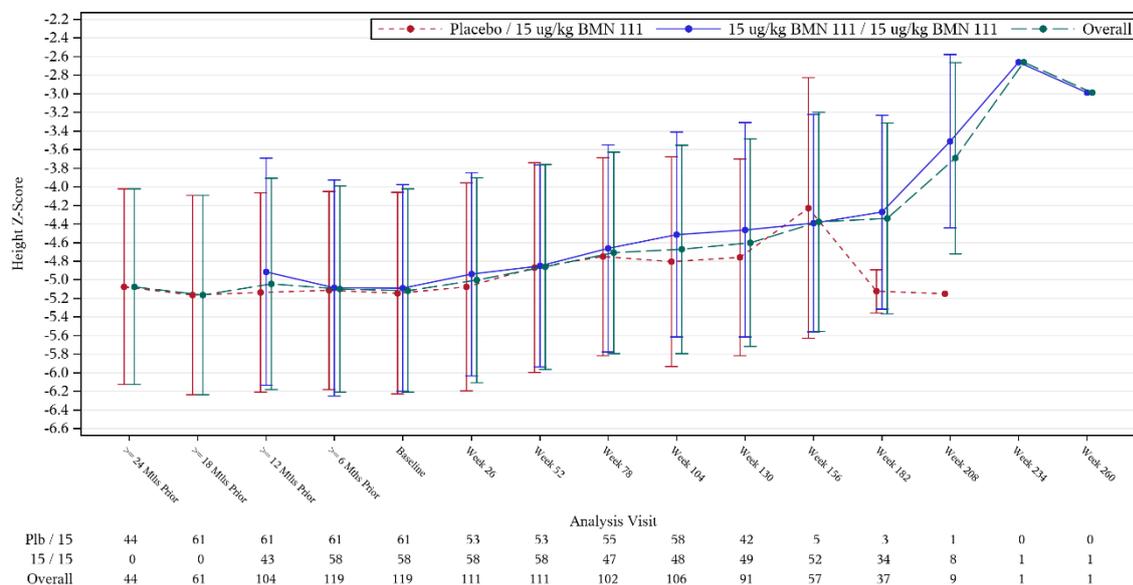


Abbildung 4-27: Mittlerer (\pm SD) z-Score Körpergröße über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

SD, Standardabweichung [standard deviation]

Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.

Quelle: Efficacy Update Report 111-302 Datenschnitt 25. Februar 2022; Abbildung 4.2.1; Abbildung 14.2.2.1A

Die positive Wirkung der Vosoritid-Behandlung auf die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit führte ebenso zu einer kontinuierlichen Verbesserung des z-Scores für Körpergröße. In der vos/vos-Gruppe setzte sich das Ausmaß der im ersten Jahr der Vosoritid-Behandlung beobachteten Verbesserung des z-Scores für die Körpergröße in den weiteren Jahren fort; der mittlere (SD) z-Score für die Körpergröße betrug -5,09 (1,11) SD bei Behandlungsbeginn und verbesserte sich um +0,24 (0,31) SD nach 52 Behandlungswochen, +0,46 (0,57) SD nach 104 Behandlungswochen (n=48) und +0,65 (0,63) SD nach 156 Behandlungswochen (n=52). Bei den Teilnehmern, die noch weiter Vosoritid erhielten, blieb der Effekt mit einer Veränderung gegenüber Baseline von +0,81 (0,63) SD nach 182 Behandlungswochen (n=34) erhalten. In der plc/vos-Gruppe verbesserte sich der mittlere (SD) z-Score für die Körpergröße von -5,14 (1,09) SD zu Beginn der Behandlung um +0,23 (0,34) SD nach 52 Behandlungswochen (n=53), +0,38 (0,64) SD nach 104 Behandlungswochen (n=58) und +0,50 (0,74) SD nach 130 Behandlungswochen (n=42).

Der z-Score für Körpergröße wurde zusätzlich zum Bezug auf Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur in einer post hoc-Analyse durch Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten (Mittelwerte und SD) der CLARITY-Studie von Hoover-Fong 2021 abgeleitet.[138]

Im Gegensatz zu dem auf die durchschnittliche Statur bezogenen z-Score, der von den Wachstumsmustern der Referenzpopulation, insbesondere den Wachstumsschüben in der Pubertät beeinflusst wird, würde sich der auf Achondroplasie-Kinder bezogene z-Score für die Körpergröße in einer unbehandelten Umgebung im Laufe der Zeit nicht verändern. Diese zusätzliche Untersuchung ist für die Bewertung des Wachstums in einem unkontrollierten Umfeld von Bedeutung, da zu erwarten ist, dass es im Laufe der Zeit nahezu stabil bleibt und keine Tendenzen aufweist. Die Analyse bietet deshalb ein ergänzendes Bild zum Nutzen der Langzeit-Behandlung, da die im Laufe der Zeit beobachteten Veränderungen nur auf die Behandlung zurückzuführen sind.

Für einen Probanden mit einem z-Score für die Körpergröße, der sich auf den Achondroplasie-Kinder-Score von Null bezieht, würde eine Verbesserung um 2 Standardabweichungen bedeuten, dass dessen Körpergröße nicht mehr innerhalb des Achondroplasie-Referenzbereichs liegt.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für z-Score Körpergröße (Achondroplasie-Referenz) im Zeitverlauf der Studie BMN 111-302 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

Messung (Einheit) Besuch Ergebnisse	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Körpergröße z-Score (US Achondroplasie Kinder); SDS			
Baseline			
n	61	58	119
Mean (SD)	0,27 (0,94)	0,29 (1,05)	0,28 (0,99)
Median	0,15	0,21	0,18
Min; Max	-1,4; 2,6	-1,6; 4,5	-1,6; 4,5
Woche 26 der Behandlung			
n	53	58	111
Mean (SD)	0,42 (0,98)	0,47 (1,07)	0,44 (1,02)
Median	0,38	0,37	0,37
Min; Max	-1,1; 2,4	-1,3; 4,6	-1,3; 4,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	53	58	111
Mean (SD)	0,19 (0,14)	0,18 (0,14)	0,18 (0,14)
Median	0,15	0,15	0,15
Min; Max	-0,1; 0,5	-0,1; 0,8	-0,1; 0,8
95% KI	0,15; 0,23	0,14; 0,21	0,16; 0,21
Woche 52 der Behandlung			
n	53	58	111
Mean (SD)	0,66 (1,00)	0,59 (1,08)	0,62 (1,04)
Median	0,55	0,46	0,53
Min; Max	-1,2; 2,8	-1,2; 4,4	-1,2; 4,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	53	58	111
Mean (SD)	0,35 (0,20)	0,29 (0,18)	0,32 (0,20)
Median	0,33	0,31	0,31
Min; Max	-0,1; 0,9	-0,2; 0,7	-0,2; 0,9
95% KI	0,29; 0,41	0,24; 0,34	0,28; 0,36
Woche 78 der Behandlung			
n	55	47	102
Mean (SD)	0,84 (1,01)	0,83 (1,14)	0,83 (1,07)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Messung (Einheit)			
Besuch			
Ergebnisse	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Median	0,82	0,71	0,79
Min; Max	-1,1; 2,8	-0,9; 4,3	-1,1; 4,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	55	47	102
Mean (SD)	0,52 (0,29)	0,45 (0,26)	0,49 (0,28)
Median	0,54	0,47	0,51
Min; Max	-0,2; 1,2	-0,2; 0,9	-0,2; 1,2
95% KI	0,44; 0,60	0,37; 0,52	0,43; 0,54
Woche 104 der Behandlung			
n	58	48	106
Mean (SD)	0,90 (1,03)	0,98 (1,08)	0,93 (1,05)
Median	0,86	0,86	0,86
Min; Max	-0,9; 2,9	-1,0; 4,1	-1,0; 4,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			
n	58	48	106
Mean (SD)	0,65 (0,36)	0,59 (0,31)	0,62 (0,34)
Median	0,65	0,62	0,64
Min; Max	-0,2; 1,4	-0,3; 1,0	-0,3; 1,4
95% KI	0,56; 0,75	0,50; 0,67	0,56; 0,69
Woche 130 der Behandlung			
n	42	49	91
Mean (SD)	0,99 (1,02)	1,06 (1,14)	1,03 (1,08)
Median	1,06	1,01	1,01
Min; Max	-0,6; 3,1	-0,9; 4,0	-0,9; 4,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	42	49	91
Mean (SD)	0,83 (0,42)	0,72 (0,36)	0,77 (0,39)
Median	0,79	0,77	0,78
Min; Max	-0,2; 1,8	-0,4; 1,2	-0,4; 1,8
95% KI	0,70; 0,97	0,62; 0,82	0,69; 0,85
Woche 156 der Behandlung			
n	5	52	57
Mean (SD)	1,71 (1,03)	1,18 (1,15)	1,23 (1,14)
Median	1,61	1,13	1,16
Min; Max	0,7; 3,4	-0,7; 4,1	-0,7; 4,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a			
n	5	52	57
Mean (SD)	1,05 (0,21)	0,87 (0,40)	0,88 (0,39)
Median	1,10	0,95	0,97
Min; Max	0,7; 1,2	-0,3; 1,4	-0,3; 1,4
95% KI	0,79; 1,31	0,76; 0,98	0,78; 0,99
Woche 182 der Behandlung			
n	3	34	37
Mean (SD)	1,31 (0,32)	1,31 (1,09)	1,31 (1,05)
Median	1,47	1,14	1,18
Min; Max	0,9; 1,5	-0,3; 3,6	-0,3; 3,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182^a			
n	3	34	37
Mean (SD)	1,18 (0,55)	1,03 (0,42)	1,04 (0,43)
Median	1,46	1,07	1,14
Min; Max	0,5; 1,5	0,2; 1,7	0,2; 1,7
95% KI	-0,20; 2,55	0,88; 1,17	0,90; 1,18

Messung (Einheit) Besuch Ergebnisse	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Woche 208 der Behandlung			
n	1	8	9
Mean (SD)	1,60 (NA)	2,01 (0,88)	1,96 (0,83)
Median	1,60	1,97	1,60
Min; Max	1,6; 1,6	0,8; 3,1	0,8; 3,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 208^a			
n	1	8	9
Mean (SD)	1,62 (NA)	1,22 (0,54)	1,27 (0,52)
Median	1,62	1,44	1,54
Min; Max	1,6; 1,6	0,4; 1,8	0,4; 1,8
95% KI	NA; NA	0,77; 1,67	0,87; 1,67
Woche 234 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	3,29 (NA)	3,29 (NA)
Median	NA	3,29	3,29
Min; Max	NA; NA	3,3; 3,3	3,3; 3,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 234^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	1,98 (NA)	1,98 (NA)
Median	NA	1,98	1,98
Min; Max	NA; NA	2,0; 2,0	2,0; 2,0
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA
Woche 260 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	3,24 (NA)	3,24 (NA)
Median	NA	3,24	3,24
Min; Max	NA; NA	3,2; 3,2	3,2; 3,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 260^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	1,92 (NA)	1,92 (NA)
Median	NA	1,92	1,92
Min; Max	NA; NA	1,9; 1,9	1,9; 1,9
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; plc, Placebo; SD, Standardabweichung [standard deviation]; NA, nicht anwendbar; vos, Vosoritid.			
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.			
Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Achondroplasie-Referenzdaten (Means und SDs) nach Hoover-Fong 2021 ermittelt.			
Quelle: Efficacy Update Report 111-302; Datenschnitt 25. Februar 2022; Tabelle 4.2.2			

In der vos/vos-Gruppe verbesserte sich der mittlere (SD) Achondroplasie-referenzierte z-Score für Körpergröße von 0,29 (1,05) SD bei Behandlungsbeginn um +0,59 (0,31) SD in Woche 104 (n=48) und +0,87 (0,40) SDS in Woche 156 (n=52) gegenüber dem Ausgangswert. Bei den Probanden, die noch weiter Vosoritid erhielten, blieb die Verbesserung des z-Scores für Körpergröße mit einer Veränderung gegenüber Baseline von +1,03 (0,42) SD erhalten. In der plc/vos-Gruppe verbesserte sich der mittlere (SD) z-Score der Körpergröße von 0,27 (0,94) SD bei Studienbeginn um +0,65 (0,36) SDS in Woche 104 (n=58) und +0,83 (0,42) SDS in Woche 130 (n=42) gegenüber Baseline.

Die Veränderung des Achondroplasie-referenzierten z-Scores für die Körpergröße war damit nach 3 und 3,5 Jahren Behandlung ausgeprägter im Vergleich zum Standard-referenzierten z-Score für Körpergröße (Veränderung gegenüber Baseline von +0,87 SD bzw. +1,03 SD im Vergleich zu +0,65 SD bzw. +0,81 SD). In der plc/vos-Gruppe zeigte sich eine ähnliche Wachstumsverbesserung nach dem Wechsel von Placebo auf Vosoritid-Behandlung.

Unterstützende Vergleichsanalysen: 2-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302 [120]

Die Methodik dieser Analysen für den Endpunkt z-Score Körpergröße ist unter 4.3.2.3.3.1.1 (Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit) dargestellt.

Der Behandlungseffekt von Vosoritid auf den z-Score Körpergröße im Jahr 1 blieb bei kontinuierlicher Behandlung über 2 Jahre erhalten, verglichen mit dem z-Score Körpergröße der Probanden, die zu Placebo randomisiert wurden (LS Mean Differenz im Jahr 1: +0,23 Standardabweichung (SDS) (95% KI 0,12; 0,35, $p = 0,0001$) und LS Mean Differenz im Jahr 2: +0,44 SDS (95% KI 0,25; 0,63, $p < 0,0001$), beide Unterschiede zu Gunsten von Vosoritid) (Tabelle 4-150 für Jahr 2).

Die unterstützenden Vergleichsanalysen mit Imputation, in denen das erste Behandlungsjahr mit dem zweiten Behandlungsjahr verglichen wurde, bestätigten die Beobachtung, dass der Effekt von Vosoritid auf den z-Score Körpergröße im zweiten Behandlungsjahr erhalten bleibt (LS Mean Differenz für die Veränderung von Baseline in Studie BMN 111-302 bis Woche 52 von Studie BMN 111 302 war -0,04 SDS (95% KI: -0,15; 0,07; mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,4328). Die Ergebnisse für die Analyse der Studienabsolventen waren basierend auf dem FAS vergleichbar (Tabelle 4-151 und Tabelle 4-152).

Tabelle 4-150: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz (durchschnittliche Statur Kinder) im Monat 24 (FAS) (24-Monats-Randomisierte Gruppe)

z-Score Körpergröße (Durchschnittliche Statur Kinder)	BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38)	BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=52)
Baseline		
n	38	52
Mean (SD)	-5,14 (1,04)	-5,00 (1,11)
Median	-5,09	-5,00
25.; 75. Perzentil	-5,90; -4,39	-5,78; -4,34
Min; Max	-7,8; -2,6	-7,7; -1,1
Monat 24		
n	38	52
Mean (SD)	-5,10 (0,94)	-4,54 (1,12)
Median	-5,09	-4,45
25.; 75. Perzentil	-5,70; -4,47	-5,27; -3,92
Min; Max	-7,6; -2,8	-7,3; -1,4
Änderung zu Baseline		
n	38	52
Mean (SD)	0,04 (0,43)	0,45 (0,56)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	0,06	0,50
25.; 75. Perzentil	-0,29; 0,25	0,07; 0,87
Min; Max	-0,9; 0,9	-1,0; 1,7
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,00 (-0,20; 0,19)	0,44 (0,27; 0,60)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	0,44 (0,25; 0,63)	
P-Wert	<0,0001	
Datenschnitt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020 KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinster quadratischer Mittelwert; SD, Standardabweichung. ^A Differenz ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. ^B Zweiseitiger p-Wert. Fehlende Werte in Monat 24 wurden nicht korrigiert. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Die Modellterme umfassten Geschlecht*Baseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline Alter und Baseline z-Score Körpergröße (Kinder mit durchschnittlicher Statur). z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Randomisierte Probanden in Studie BMN 111-301 mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) wurden eingeschlossen. Bewertungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht eingeschlossen, daher sind keine Bewertungen für diesen Probanden enthalten Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.2.1.31		

Tabelle 4-151: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301)

z-Score Körpergröße (Durchschnittliche Statur Kinder)	Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=61)	15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=60)
Baseline in BMN 111-302		
n	61	60
Mean (SD)	-5,14 (1,09)	-4,89 (1,09)
Median	-5,11	-4,85
25.; 75. Perzentil	-5,75; -4,47	-5,62; -4,22
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1
Woche 52 in BMN 111-302		
n	61	60
Mean (SD)	-4,90 (1,12)	-4,69 (1,12)
Median	-4,94	-4,59
25.; 75. Perzentil	-5,57; -4,14	-5,41; -3,98
Min; Max	-7,5; -2,6	-7,3; -1,4
Änderung zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	0,24 (0,34)	0,20 (0,33)
Median	0,25	0,25
25.; 75. Perzentil	0,08; 0,46	-0,04; 0,42
Min; Max	-0,4; 1,1	-0,6; 0,8
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,19 (0,09; 0,28)	0,14 (0,05; 0,24)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,04 (-0,15; 0,07)
P-Wert	0,4328
<p>^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid.</p> <p>^B Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302.</p> <p>LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen.</p> <p>Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV und BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße.</p> <p>Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Fehlende Bewertungen werden imputiert.</p> <p>Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.2.14</p>	

Tabelle 4-152: z-Score Körpergröße, Analyse der Kovarianz in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von Baseline BMN 111-302 mit Baseline-Kovariaten BMN 111-301 (FAS, Probanden mit einer Größenmessung in Woche 52 in BMN 111-302)

z-Score Körpergröße (Durchschnittliche Statur Kinder)	Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=54)	15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=52)
Baseline in BMN 111-302		
n	54	52
Mean (SD)	-5,13 (1,09)	-4,76 (1,09)
Median	-5,09	-4,65
25.; 75. Perzentil	-5,65; -4,47	-5,57; -4,15
Min; Max	-7,8; -2,8	-7,5; -1,1
Woche 52 in BMN 111-302		
n	54	52
Mean(SD)	-4,89 (1,13)	-4,55 (1,13)
Median	-4,85	-4,45
25.; 75. Perzentil	-5,63; -4,14	-5,27; -3,92
Änderung zu Baseline		
n	54	52
Mean (SD)	0,24 (0,34)	0,21 (0,33)
Median	0,24	0,25
25.; 75. Perzentil	0,03; 0,46	-0,04; 0,44
Min; Max	-0,4; 1,1	-0,6; 0,8
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	0,19 (0,09; 0,29)	0,14 (0,04; 0,24)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a	-0,05 (-0,16; 0,07)	
P-Wert	0,4400	
<p>^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid.</p> <p>^B Zweiseitiger p-Wert.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302.</p> <p>LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV und BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße.</p>		

Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert.

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.2.12

Vergleich des Langzeit-Behandlungseffekts der Studie BMN 111-301/302 nach 3 Jahren mit einer unbehandelten externen Kohorte

Dieser Vergleich des z-Score Körpergröße mit einer externen Kontrolle wurde auch für die Studie BMN 111-202/205 durchgeführt, jedoch über 7 Jahre. Die Beschreibung der Methodik gilt entsprechend auch für den Vergleich des Langzeit-Behandlungseffekts der Studie BMN 111-202/205 nach 7 Jahren und wird dort nicht noch einmal aufgeführt. Beide Analysen wurden zum Datenschnitt 25. Februar 2023 durchgeführt.

Methodik

Um das Ausmaß und die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid zu bestätigen, wurde der z-Score-Körpergröße der Patienten in Studie BMN 111-301/302 nach 3 Jahren Behandlung mit dem von unbehandelten Teilnehmern einer Studie zum natürlichen Wachstumsverlauf von ACH-Patienten (im folgenden ACH-NH-Studie, bzw. als CLARITY Studie publiziert [Hoover-Fong 2021][137, 138]) als externem Kontrollarm, verglichen. Die ACH-NH-Studie ist eine 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 Größemessungen durchgeführt wurden. Für die nachfolgend dargestellten Querschnittsanalysen wurde ein 1:m Matching der externen ACH-NH Kontrollen (Wirksamkeitspopulation) mit Daten der Vosoritid behandelten Patienten aus BMN 111-301/302 durchgeführt. Das Matching erfolgte getrennt für Baseline und Jahr 3 nach Alter (tatsächliches Alter in Monaten mit 1 Dezimalstelle \pm 1 Monat) und Geschlecht [130]. In den Vosoritid Behandlungsarm wurden Patienten mit mindestens 3 Jahren follow-up Daten eingeschlossen. In den ACH-NH Kontrollarm wurden jeweils zu Baseline und nach 3 Jahren die geschlechts- und alters-gematchten Teilnehmer aufgenommen. Der z-Score Körpergröße wurde zur Darstellung der Wachstumsverteilung und zur vergleichenden Analyse der ACH-Patienten ermittelt. Der z-Score der Körpergröße wurde durch Vergleich mit Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ermittelt.

In den vergleichenden 3-Jahres-Querschnittsanalysen wurde der z-Score der Körpergröße zwischen dem Behandlungsarm (Patienten aus BMN 111-301/302) und dem ACH-NH-Kontrollarm verglichen. Hierfür wurde die Differenz zwischen dem z-Score der Körpergröße jedes Probanden aus dem Behandlungsarm und dem durchschnittlichen z-Score Körpergröße der Probanden aus der entsprechenden Population des ACH-NH-Kontrollarms, die mit diesem Probanden übereinstimmten, nach Jahr 3 berechnet. Die Berechnung der Differenz zu Baseline erfolgte analog mit der entsprechenden Analysepopulation. Für den Vergleich der Differenz des z-Scores Körpergröße im Jahr 3 und derjenigen zu Baseline wurden T-Tests verwendet. Die mittlere Differenz zwischen den Differenzen der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe

in Jahr 3 und zu Baseline wurde mit mittels T-Test mit zweiseitigem p-Wert und einem 95%-Konfidenzintervall geschätzt.

In die Vosoritid-Gruppe wurden Patienten der Studie BMN 111-301/302 mit mindestens 3 Jahren Verlaufs-Daten eingeschlossen. In den ACH-NH Kontrollarm wurden jeweils zu Baseline und nach 3 Jahren die geschlechts- und altersgleichen Teilnehmer aufgenommen.

Ergebnisse

Übereinstimmungsgüte (Goodness of matching) zwischen Vosoritid- und ACH-NH Kontrollgruppe.

Tabelle 4-153: Übereinstimmungsgüte (Goodness of matching) für die vergleichenden 3-Jahres-Querschnittsanalysen BMN 111-301/302 vs Achondroplasie-Referenz

	ACH-NH-Kontrollgruppe Jahr 3 ^b (N=520)	ACH-NH-Kontrollgruppe zu Baseline ^c (N=690)
Anzahl der alters- und geschlechtsgleichen ACH-Probanden ^a		
n	111	111
Mean (SD)	4,7 (1,6)	6,2 (2,5)
Median	4,0	6,0
25.; 75. Perzentil	3,0; 6,0	4,0; 7,0
Min, Max	1; 8	3; 15
Altersunterschied zur Vosoritid-Gruppe (Jahr)		
n	520	690
Mean (SD)	0,04 (0,61)	-0,07 (0,61)
Median	0,03	-0,06
25.; 75. Perzentil	-0,48; 0,56	-0,62; 0,44
Min, Max	-1,1; 1,1	-1,1; 1,1
Differenz des z-Score-Körpergröße zur Vosoritid-Gruppe zu Baseline		
n	NA	690
Mean (SD)	NA	-0,21 (1,37)
Median	NA	-0,17
25.; 75. Perzentil	NA	-1,08; 0,68
Min, Max	NA	-4,8; 3,7
Ethnische Übereinstimmung im Vergleich zur Vosoritid-Gruppe n (%)		
Ja	298 (57,3%)	395 (57,2%)
Nein	211 (40,6%)	278 (40,3%)
Unbekannt	9 (1,7%)	10 (1,4%)
Anderes	2 (0,4%)	7 (1,0%)
Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]; ^a Die Vosoritidgruppe für die 7-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle Teilnehmer aus der Studie BMN 111-301/302 mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt mindestens 3 Jahren ^b Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 3-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle in Jahr 3 zur Vosoritid-Gruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). ^c Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 3-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle an Baseline zur Vosoritid-Gruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). Quelle: BMN 111-301_302_Zusätzliche Analysen-Vergleich ACH-NH-Kontrollgruppe		

Die Übereinstimmungsgüte zwischen der Vosoritid-Gruppe und der ACH-NH-Kontrollgruppe (Achondroplasie -Referenz) ist in Tabelle 4-153 dargestellt. Für den z-Score der Körpergröße, der keine Matchingvariable war, betrug der mittlere (Standardabweichung) Unterschied zu Baseline zwischen der Vosoritid- und der ACH-NH-Kontrollgruppe -0.21 (1.37).

Demografische Daten der geschlechts- und altersgleichen Vergleichsgruppen

Die demografischen Daten der Probanden der Vosoritid-Gruppe und der Achondroplasie -Referenz mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt mindestens 3 Jahren sind in Tabelle 4-154 zusammengefasst.

Tabelle 4-154: Demografische Daten der geschlechts- und altersgleichen Vergleichsgruppen zu Baseline und Jahr 3

	ACH-NH-Kontrollgruppe Jahr 3 ^b (N=520)	ACH-NH-Kontrollgruppe zu Baseline ^c (N=690)	BMN 111-301/302 Vosoritid-Gruppe (N=111) ^d
Alter zu Baseline, (Monate)			
n		690	111
Mean (SD)		112,86 (32,73)	109,12 (30,43)
Median		117,66	107,99
25.; 75. Perzentil		82,93; 139,29	82,99; 134,90
Min, Max		59,8; 177,3	60,8; 176,3
Alter in Jahr 3, (Monate)			
n	520		111
Mean (SD)	147,86 (32,08)		145,07 (30,45)
Median	150,76		144,33
25.; 75. Perzentil	119,62; 172,92		118,93; 170,81
Min, Max	95,7; 213,4		96,6; 212,4
Geschlecht, n (%)^a			
Männlich	282 (54%)	356 (52%)	61 (55%)
Weiblich	238 (46%)	334 (48%)	50 (45%)
Ethnie, n (%)^a			
Asiatisch	27 (5%)	48 (7%)	22 (20%)
Schwarz oder afroamerikanisch	24 (5%)	29 (4%)	5 (5%)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (0%)	1 (0%)	0
Daten nicht verfügbar	9 (2%)	10 (1%)	0
Andere	54 (10%)	66 (10%)	7 (6%)
Weiß	405 (78%)	536 (78%)	77 (69%)
Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]; a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden für jede Analysepopulation (N für jede Gruppe) als Nenner berechnet. b Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 3-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle in Jahr 3 zur Vosoritid-Gruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). c Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 3-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle an Baseline zur Vosoritid-Gruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). d Die Vosoritid-Gruppe für die 3-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle Teilnehmer aus der Studie BMN 111-301/302 mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt mindestens 3 Jahren Quelle: BMN 111-301_302_Zusätzliche Analysen-Vergleich ACH-NH-Kontrollgruppe			

Langzeit-Behandlungseffekt in Jahr 3: Vergleich der Veränderung des z-Scores Körpergröße der Vosoritid-Gruppe von BMN 111-301/302 mit der Achondroplasie-Referenz nach 3 Jahren

Die vergleichende Querschnittsanalyse der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer der Studie BMN 111-301/302 gegenüber der ACH-NH-Kontrollgruppe in Bezug auf den z-Score Körpergröße ist in Tabelle 4-155 dargestellt. Es werden die mittleren Differenzen zwischen den Gruppen zu Baseline, in Jahr 3 und zwischen der Differenz der Vosoritid-Gruppe und der Kontrollgruppe in Jahr 3 und zu Baseline dargestellt.

Der geschätzte mittlere (95 % KI) Anstieg des z-Scores Körpergröße nach 3 Jahren von 0,82 (0,68; 0,95), p-Wert <0,0001, begünstigt die mit Vosoritid behandelte Gruppe im Vergleich zur ACH-NH-Kontrollgruppe und ist statistisch signifikant.

Tabelle 4-155: T-TEST des z-Score Körpergröße zwischen Jahr 37 und Baseline (Querschnittsanalyse): BMN 111-301/302 Vosoritid-Gruppe versus ACH-NH-Kontrollgruppe

	BMN 111-301/302 Vosoritid-Gruppe versus ACH-NH-Kontrollgruppe (N=111)^a	
	Baseline (N=690)^b	Jahr 3 (N=520)^b
Differenz im z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe und ACH-NH-Kontrollgruppe^c		
Mean (95% KI) ^d	0,24 (-0,04; 0,44)	1,06 (0,86; 1,26)
2-seitiger p-Wert	0,0201	<0,0001
Mean (95% KI) ^e zwischen Baseline und Jahr 3	0,82 (0,68; 0,95)	
2-seitiger p-Wert	<0,0001	
KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung [standard deviation]		
^a N bezieht sich auf die Teilnehmer der Vosoritid-Gruppe.		
^b N bezieht sich auf die geschlechts- und altersgleichen Probanden der ACH-NH-Kontrollgruppe.		
^c z-Score Körpergröße wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet.		
^d Der Mittelwert errechnet sich als Differenz der Vosoritid-Gruppe minus ACH-NH-Kontrollgruppe in Jahr 3 bzw. Baseline aus dem T-Test.		
^e Der Mittelwert errechnet sich als Differenz der Vosoritid-Gruppe minus ACH-NH-Kontrollgruppe in Jahr 3 gegenüber Baseline aus dem T-Test.		
Für jeden Teilnehmer der Vosoritid-Gruppe wurde die Differenz zwischen dem jeweiligen z-Score Körpergröße und dem durchschnittlichen z-Score Körpergröße der alters- und geschlechtsspezifischen Probanden der ACH-NH-Kontrollgruppe in Jahr 3 bzw. zu Baseline berechnet.		
Die ACH-NH-Kontrollgruppe umfasst in Jahr 3 und zu Baseline jeweils alle zur Vosoritid-Gruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population).		
Quelle: BMN 111-301_302_Zusätzliche Analysen-Vergleich ACH-NH-Kontrollgruppe		

Studie BMN 111-202 und BMN 111-205

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den z-Score der Körpergröße über die gesamte Zeit der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorten 1, 2, 3 und 4 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8)	Insgesamt (N = 30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	-6,06 (0,69)	-4,91 (0,77)	-4,61 (1,14)	-5,19 (0,75)	-5,12 (1,00)
Median	-6,21	-4,76	-4,85	-4,96	-4,94
Min; Max	-6,7; -4,8	-6,0; -3,9	-6,3; -2,6	-6,4; -4,3	-6,7; -2,6
Monat 6					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-6,08 (0,57)	-4,88 (0,72)	-4,38 (1,06)	-4,93 (0,82)	-4,97 (1,02)
Median	-6,13	-4,69	-4,57	-4,75	-4,87
Min; Max	-6,6; -5,1	-5,8; -4,1	-6,2; -2,5	-6,2; -3,9	-6,6; -2,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 6^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,02 (0,19)	0,04 (0,13)	0,23 (0,15)	0,27 (0,19)	0,15 (0,20)
Median	-0,03	0,02	0,26	0,26	0,14
Min; Max	-0,3; 0,3	-0,1; 0,2	0,0; 0,5	-0,1; 0,5	-0,3; 0,5
95% KI	-0,22; 0,19	-0,10; 0,17	0,12; 0,34	0,11; 0,42	0,08; 0,22
Monat 12					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-5,93 (0,62)	-4,80 (0,70)	-4,19 (1,12)	-4,77 (0,85)	-4,81 (1,05)
Median	-6,12	-4,69	-4,37	-4,53	-4,67
Min; Max	-6,6; -4,8	-5,6; -4,1	-5,9; -2,3	-6,1; -3,8	-6,6; -2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,14 (0,17)	0,11 (0,21)	0,42 (0,07)	0,42 (0,21)	0,30 (0,22)
Median	0,11	0,07	0,43	0,42	0,34
Min; Max	0,0; 0,4	-0,2; 0,4	0,3; 0,5	0,1; 0,8	-0,2; 0,8
95% KI	-0,04; 0,32	-0,11; 0,34	0,37; 0,47	0,25; 0,60	0,22; 0,38
Monat 18					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-5,76 (0,80)	-4,63 (0,71)	-4,06 (1,06)	-4,54 (0,86)	-4,64 (1,05)
Median	-6,05	-4,52	-4,09	-4,23	-4,38
Min; Max	-6,4; -4,3	-5,5; -3,8	-5,9; -2,4	-5,9; -3,6	-6,4; -2,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 18^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,30 (0,22)	0,28 (0,15)	0,55 (0,19)	0,65 (0,24)	0,47 (0,25)
Median	0,35	0,24	0,53	0,70	0,50
Min; Max	0,0; 0,5	0,1; 0,5	0,2; 0,8	0,2; 0,9	0,0; 0,9
95% KI	0,07; 0,53	0,12; 0,43	0,42; 0,69	0,45; 0,85	0,38; 0,57
Monat 24					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	-5,62 (0,95)	-4,68 (0,78)	-3,82 (1,06)	-4,30 (0,86)	-4,47 (1,12)
Median	-5,87	-4,75	-3,89	-3,99	-4,15
Min; Max	-6,7; -4,0	-5,7; -3,8	-5,7; -2,4	-5,6; -3,4	-6,7; -2,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24^a					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	+0,44 (0,47)	+0,30 (0,14)	+0,79 (0,28)	+0,90 (0,30)	+0,66 (0,38)
Median	0,61	0,35	+0,83	+0,95	+0,71
Min; Max	-0,4; 0,8	0,1; 0,4	0,2; 1,2	0,3; 1,2	-0,4; 1,2
95% KI	-0,05; 0,93	0,12; 0,47	0,58; 0,99	0,64; 1,15	0,52; 0,81
Monat 30					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-5,47 (1,12)	-4,58 (0,88)	-3,73 (1,05)	-4,13 (0,84)	-4,35 (1,13)
Median	-5,51	-4,32	-3,70	-3,91	-4,05
Min; Max	-7,2; -3,9	-6,0; -3,7	-5,7; -2,3	-5,3; -3,1	-7,2; -2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 30^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,60 (0,75)	0,33 (0,19)	0,88 (0,37)	1,06 (0,30)	0,76 (0,49)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	0,84	0,35	0,79	1,14	0,74
Min; Max	-0,9; 1,2	0,0; 0,5	0,3; 1,5	0,5; 1,3	-0,9; 1,5
95% KI	-0,19; 1,39	0,13; 0,53	0,62; 1,15	0,81; 1,31	0,58; 0,95
Monat 36					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	-5,27 (1,29)	-4,47 (1,03)	-3,73 (1,11)	-3,96 (0,82)	-4,27 (1,16)
Median	-5,28	-4,20	-3,53	-3,62	-3,90
Min; Max	-7,3; -3,5	-6,3; -3,5	-5,7; -2,3	-5,0; -2,9	-7,3; -2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	+0,80 (0,94)	+0,44 (0,35)	+0,99 (0,53)	+1,23 (0,38)	+0,90 (0,61)
Median	+1,08	+0,51	+0,79	+1,38	+0,87
Min; Max	-1,0; 1,5	-0,2; 0,7	0,3; 1,8	0,4; 1,5	-1,0; 1,8
95% KI	-0,19; 1,78	0,07; 0,81	0,58; 1,39	0,91; 1,54	0,67; 1,13
Monat 42					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	-5,08 (1,39)	-4,42 (1,14)	-3,67 (1,21)	-3,83 (0,72)	-4,16 (1,19)
Median	-5,09	-4,17	-3,48	-3,51	-3,87
Min; Max	-7,2; -3,2	-6,5; -3,4	-5,6; -2,1	-4,9; -2,7	-7,2; -2,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 42^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	0,98 (0,98)	0,49 (0,49)	1,05 (0,60)	1,37 (0,31)	1,01 (0,66)
Median	1,27	0,63	0,98	1,45	0,98
Min; Max	-0,9; 1,7	-0,5; 0,9	0,0; 1,8	0,8; 1,7	-0,9; 1,8
95% KI	-0,05; 2,02	-0,03; 1,00	0,59; 1,51	1,11; 1,63	0,76; 1,26
Monat 48					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	-5,00 (1,38)	-4,39 (1,14)	-3,72 (1,27)	-3,73 (0,64)	-4,13 (1,19)
Median	-5,13	-4,18	-3,67	-3,55	-3,82
Min; Max	-7,0; -3,1	-6,5; -3,4	-5,6; -2,0	-4,7; -2,8	-7,0; -2,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 48^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	+1,06 (0,94)	+0,52 (0,53)	+1,00 (0,69)	+1,46 (0,36)	+1,04 (0,70)
Median	+1,25	+0,69	+1,03	+1,46	+1,03
Min; Max	-0,7; 2,0	-0,4; 1,0	-0,4; 1,8	0,8; 2,0	-0,7; 2,0
95% KI	0,07; 2,05	-0,03; 1,08	0,47; 1,53	1,16; 1,76	0,78; 1,31
Monat 54					
n	5	6	9	4	24
Mean (SD)	-4,91 (1,43)	-4,38 (1,15)	-3,75 (1,28)	-3,66 (0,67)	-4,13 (1,23)
Median	-5,10	-4,15	-3,89	-3,53	-3,85
Min; Max	-6,7; -3,2	-6,5; -3,2	-5,5; -2,0	-4,6; -3,0	-6,7; -2,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 54^a					
n	5	6	9	4	24
Mean (SD)	1,03 (0,90)	0,53 (0,54)	0,96 (0,72)	1,51 (0,31)	0,96 (0,71)
Median	0,99	0,75	0,93	1,52	0,94
Min; Max	-0,3; 2,0	-0,4; 1,1	-0,5; 2,0	1,2; 1,9	-0,5; 2,0
95% KI	-0,08; 2,15	-0,03; 1,10	0,41; 1,52	1,02; 2,01	0,66; 1,26
Monat 60					
n	4	6	9	6	25
Mean (SD)	-5,29 (1,07)	-4,33 (1,19)	-3,86 (1,30)	-3,86 (0,59)	-4,20 (1,16)
Median	-5,27	-4,13	-4,16	-3,91	-4,12
Min; Max	-6,6; -4,0	-6,4; -3,1	-5,7; -2,0	-4,8; -3,1	-6,6; -2,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 60^a					
n	4	6	9	6	25
Mean (SD)	0,93 (0,86)	0,58 (0,57)	0,85 (0,75)	1,19 (0,35)	0,88 (0,65)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	1,10	0,75	0,90	1,05	0,90
Min; Max	-0,3; 1,8	-0,4; 1,1	-0,7; 2,1	0,9; 1,7	-0,7; 2,1
95% KI	-0,44; 2,30	-0,02; 1,18	0,27; 1,43	0,82; 1,55	0,61; 1,15
Monat 66					
n	4	5	4	6	19
Mean (SD)	-5,35 (0,87)	-4,04 (0,81)	-4,44 (0,64)	-3,61 (0,50)	-4,26 (0,91)
Median	-5,20	-3,93	-4,47	-3,60	-4,26
Min; Max	-6,5; -4,5	-4,9; -3,1	-5,2; -3,6	-4,3; -2,9	-6,5; -2,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	5	4	6	19
Mean (SD)	0,88 (0,72)	0,65 (0,41)	0,90 (0,34)	1,21 (0,48)	0,93 (0,51)
Median	1,17	0,72	1,04	1,14	0,99
Min; Max	-0,2; 1,4	0,1; 1,1	0,4; 1,1	0,6; 1,8	-0,2; 1,8
95% KI	-0,26; 2,02	0,15; 1,15	0,36; 1,44	0,71; 1,72	0,69; 1,17
Monat 72					
n	2	3	6	7	18
Mean (SD)	-5,72 (1,02)	-4,04 (1,22)	-3,89 (0,94)	-3,79 (0,76)	-4,08 (1,03)
Median	-5,72	-3,55	-3,99	-3,63	-3,89
Min; Max	-6,4; -5,0	-5,4; -3,1	-5,1; -2,7	-5,0; -2,7	-6,4; -2,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 72^a					
n	2	3	6	7	18
Mean (SD)	0,35 (0,65)	0,67 (0,47)	1,03 (0,61)	1,26 (0,50)	0,98 (0,59)
Median	0,35	0,80	1,11	1,14	1,07
Min; Max	-0,1; 0,8	0,1; 1,1	0,3; 2,0	0,6; 2,0	-0,1; 2,0
95% KI	-5,51; 6,22	-0,49; 1,83	0,39; 1,67	0,80; 1,71	0,69; 1,27
Monat 78					
n	2	3	5	2	12
Mean (SD)	-4,82 (0,32)	-4,58 (1,35)	-4,06 (0,92)	-3,90 (0,30)	-4,29 (0,88)
Median	-4,82	-5,26	-4,42	-3,90	-4,51
Min; Max	-5,0; -4,6	-5,4; -3,0	-5,0; -3,0	-4,1; -3,7	-5,4; -3,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 78^a					
n	2	3	5	2	12
Mean (SD)	1,13 (0,51)	0,24 (0,64)	0,89 (0,69)	0,69 (0,06)	0,73 (0,62)
Median	1,13	0,13	0,96	0,69	0,75
Min; Max	0,8; 1,5	-0,3; 0,9	0,1; 1,8	0,7; 0,7	-0,3; 1,8
95% KI	-3,44; 5,71	-1,34; 1,82	0,03; 1,75	0,19; 1,19	0,34; 1,13
Monat 84					
n	2	2	5	0	9
Mean (SD)	-4,82 (0,45)	-4,32 (1,77)	-4,12 (0,86)	NA (NA)	-4,32 (0,94)
Median	-4,82	-4,32	-4,45	NA	-4,50
Min; Max	-5,1; -4,5	-5,6; -3,1	-5,1; -3,2	NA; NA	-5,6; -3,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 84^a					
n	2	2	5	0	9
Mean (SD)	1,13 (0,65)	0,44 (0,61)	0,83 (0,74)	NA (NA)	0,81 (0,66)
Median	1,13	0,44	0,99	NA	0,87
Min; Max	0,7; 1,6	0,0; 0,9	-0,1; 1,8	NA; NA	-0,1; 1,8
95% KI	-4,69; 6,95	-5,08; 5,96	-0,09; 1,74	NA; NA	0,30; 1,31
Monat 90					
n	2	2	0	0	4
Mean (SD)	-4,90 (0,55)	-4,23 (1,67)	NA (NA)	NA (NA)	-4,57 (1,09)
Median	-4,90	-4,23	NA	NA	-4,90
Min; Max	-5,3; -4,5	-5,4; -3,1	NA; NA	NA; NA	-5,4; -3,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 90^a					
n	2	2	0	0	4
Mean (SD)	1,05 (0,75)	0,53 (0,51)	NA (NA)	NA (NA)	0,79 (0,60)

Median	1,05	0,53	NA	NA	0,71
Min; Max	0,5; 1,6	0,2; 0,9	NA; NA	NA; NA	0,2; 1,6
95% KI	-5,65; 7,76	-4,10; 5,15	NA; NA	NA; NA	-0,17; 1,75
Monat 96					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	-5,36 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-5,36 (NA)
Median	-5,36	NA	NA	NA	-5,36
Min; Max	-5,4; -5,4	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-5,4; -5,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 96^a					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	0,46 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0,46 (NA)
Median	0,46	NA	NA	NA	0,46
Min; Max	0,5; 0,5	NA; NA	NA; NA	NA; NA	0,5; 0,5
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung [standard deviation].
 Baseline ist die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in BMN 111-202, die beim Screening durchgeführt wurde.
 A Die Veränderung gegenüber zu Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.
 Quelle: Efficacy Update Report 111-205; Datenschnitt: 25. Februar 2022; Tabelle 4.2.1; Tabelle 14.2.2.1

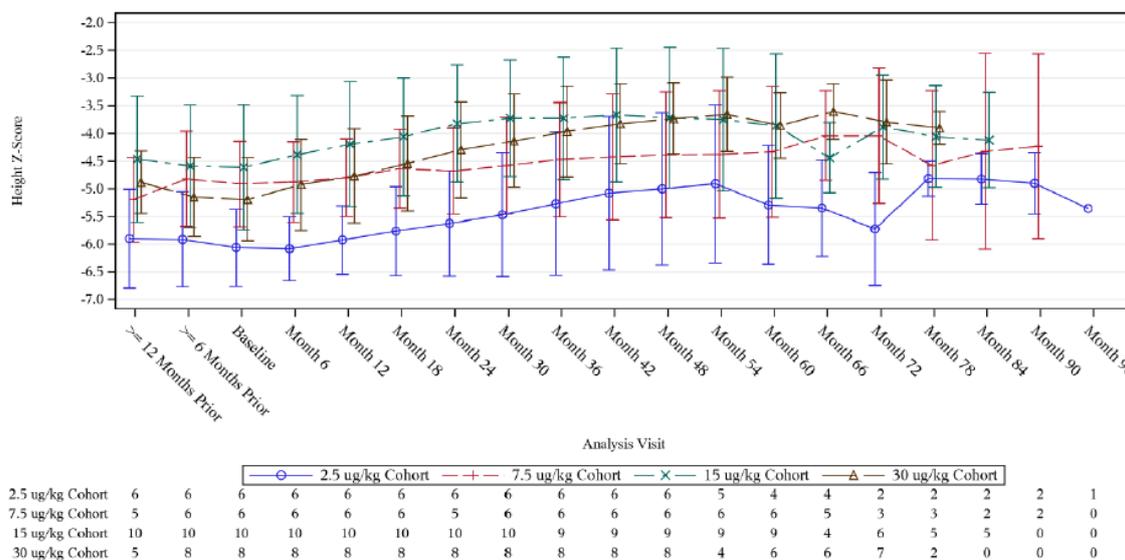


Abbildung 4-28: Mittlerer (± SD) z-Score Körpergröße über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen

Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Zwei Datenpunkte, einer in Woche 130 in der plc/vos-Gruppe und einer in Woche 182 in der vos/vos-Gruppe, repräsentieren jeweils die Daten eines einzelnen Probanden. Die rote gepunktete Linie ist die plc/vos-Gruppe; die blaue durchgezogene Linie ist die vos/vos-Gruppe. In den Zeilen mit dem Stichprobenumfang: Plb/15 = plc/vos; 15/15 = vos/vos-Gruppe.
 Quelle: Efficacy Update Report 111-205; Datenschnitt: 25. Februar 2022; Abbildung 4.2.1 und 14.2.2.1.1.

Der mittlere (SD) z-Score der Körpergröße bei Studienbeginn betrug -6,06 (0,69), -4,91 (0,77), -4,61 (1,14) und -5,19 (0,75) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4, was auf ein signifikantes Defizit in

der Körpergröße in allen Kohorten hindeutet, mit einem höheren Größendefizit in Kohorte 1 im Vergleich zu den anderen drei Kohorten (Tabelle 4-156).

Eine Verbesserung des z-Scores der Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet. Insgesamt betrug bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2, 3 und 4 die mittlere (SD) Verbesserung des z-Scores für die Körpergröße nach Monat 72 +0,98 (0,59) und nach Monat 78 (N=12) +0,73 (0,62). Die mittlere (SD) Veränderung des z-Scores der Körpergröße von Baseline bis Monat 78 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug 1,13 (0,51), 0,24 (0,64), 0,89 (0,69) bzw. 0,69 (0,06). Für alle Kohorten zusammen betrug die mittlere (SD) Verbesserung des z-Scores der Körpergröße gegenüber Baseline in Monat 48, Monat 60 und Monat 96 +1,04 (0,70), 0,88 (0,65) bzw. 0,46 (NA). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 betrug die mittlere (SD) Verbesserung des z-Scores der Körpergröße in Monat 84 (N=9, insgesamt) +0,81 (0,66) und in Monat 90 (N=4, insgesamt) +0,79 (0,60).

Der z-Score für Körpergröße wurde zusätzlich zum Bezug auf Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur in einer post hoc-Analyse durch Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten (Mittelwerte und SD) der CLARITY-Studie von Hoover-Fong 2021 abgeleitet. [138]

Im Gegensatz zu dem auf die durchschnittliche Statur bezogenen z-Score, der von den Wachstumsmustern der Referenzpopulation, insbesondere den Wachstumsschüben in der Pubertät beeinflusst wird, würde sich der auf Achondroplasie-Kinder bezogene z-Score für die Körpergröße in einer unbehandelten Umgebung im Laufe der Zeit nicht verändern. Diese zusätzliche Untersuchung ist für die Bewertung des Wachstums in einem unkontrollierten Umfeld von Bedeutung, da zu erwarten ist, dass es im Laufe der Zeit nahezu stabil bleibt und keine Tendenzen aufweist. Die Analyse bietet deshalb ein ergänzendes Bild zum Nutzen der Langzeit-Behandlung, da die im Laufe der Zeit beobachteten Veränderungen nur auf die Behandlung zurückzuführen sind.

Für einen Probanden mit einem z-Score für die Körpergröße, der sich auf den Achondroplasie-Kinder-Score von Null bezieht, würde eine Verbesserung um 2 Standardabweichungen bedeuten, dass dessen Körpergröße nicht mehr innerhalb des Achondroplasie-Referenzbereichs liegt.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für z-Score Körpergröße (Achondroplasie-Referenz) im Zeitverlauf der Studie BMN 111-205 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8)	Insgesamt (N = 30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,41 (0,73)	0,39 (0,60)	0,90 (1,07)	0,37 (0,65)	0,40 (0,91)
Median	-0,64	0,34	0,80	0,40	0,35
Min; Max	-1,1; 0,8	-0,6; 1,1	-0,7; 2,8	-0,4; 1,3	-1,1; 2,8
Monat 6					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,43 (0,65)	0,39 (0,60)	0,90 (1,07)	0,63 (0,70)	0,53 (0,94)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	-0,61	0,34	0,80	0,57	0,61
Min; Max	-1,0; 0,7	-0,6; 1,1	-0,7; 2,8	-0,1; 1,7	-1,0; 2,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 6^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,02 (0,09)	0,03 (0,14)	0,19 (0,13)	0,26 (0,13)	0,13 (0,16)
Median	0,01	-0,04	0,17	0,32	0,09
Min; Max	-0,2; 0,1	-0,1; 0,3	0,0; 0,4	0,0; 0,4	-0,2; 0,4
95% KI	-0,11; 0,07	-0,12; 0,17	0,10; 0,28	0,14; 0,37	0,07; 0,19
Monat 12					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,34 (0,76)	0,51 (0,68)	1,24 (1,12)	0,76 (0,70)	0,65 (1,01)
Median	-0,50	0,54	1,17	0,80	0,78
Min; Max	-1,1; 0,9	-0,6; 1,2	-0,5; 3,0	-0,1; 1,7	-1,1; 3,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,07 (0,10)	0,12 (0,20)	0,34 (0,15)	0,39 (0,14)	0,25 (0,20)
Median	0,10	0,00	0,25	0,41	0,23
Min; Max	-0,1; 0,2	0,0; 0,4	0,2; 0,6	0,2; 0,5	-0,1; 0,6
95% KI	-0,04; 0,17	-0,09; 0,33	0,23; 0,45	0,27; 0,51	0,18; 0,33
Monat 18					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,24 (0,92)	0,70 (0,69)	1,34 (1,10)	0,94 (0,70)	0,79 (1,03)
Median	-0,47	0,77	1,35	1,08	1,00
Min; Max	-1,2; 1,3	-0,4; 1,4	-0,6; 3,0	-0,1; 1,8	-1,2; 3,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 18^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,17 (0,22)	0,30 (0,21)	0,44 (0,18)	0,57 (0,12)	0,39 (0,22)
Median	0,18	0,24	0,49	0,60	0,44
Min; Max	-0,2; 0,5	0,1; 0,7	0,1; 0,6	0,3; 0,7	-0,2; 0,7
95% KI	-0,06; 0,40	0,09; 0,52	0,31; 0,57	0,47; 0,67	0,31; 0,48
Monat 24					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	-0,12 (0,98)	0,68 (0,70)	1,54 (1,13)	1,13 (0,73)	0,93 (1,09)
Median	-0,44	0,51	1,55	1,32	1,22
Min; Max	-1,1; 1,6	-0,3; 1,5	-0,5; 3,0	0,1; 2,0	-1,1; 3,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24^a					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	0,29 (0,27)	0,28 (0,10)	0,64 (0,24)	0,75 (0,18)	0,54 (0,29)
Median	0,25	0,32	0,67	0,75	0,60
Min; Max	-0,1; 0,8	0,1; 0,4	0,2; 0,9	0,5; 1,1	-0,1; 1,1
95% KI	0,00; 0,57	0,16; 0,41	0,46; 0,81	0,61; 0,90	0,43; 0,65
Monat 30					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,01 (0,98)	0,82 (0,66)	1,62 (1,15)	1,25 (0,76)	1,04 (1,08)
Median	-0,25	0,91	1,64	1,39	1,29
Min; Max	-1,1; 1,6	-0,1; 1,6	-0,5; 3,2	0,3; 2,3	-1,1; 3,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 30^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,40 (0,29)	0,43 (0,29)	0,72 (0,26)	0,87 (0,18)	0,64 (0,31)
Median	0,40	0,46	0,79	0,90	0,64
Min; Max	-0,1; 0,8	0,0; 0,9	0,2; 1,0	0,6; 1,1	-0,1; 1,1
95% KI	0,10; 0,70	0,13; 0,73	0,54; 0,91	0,72; 1,02	0,53; 0,76
Monat 36					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	0,17 (1,02)	0,97 (0,72)	1,66 (1,23)	1,41 (0,82)	1,14 (1,09)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	-0,13	1,01	1,96	1,70	1,43
Min; Max	-0,9; 1,9	0,0; 1,8	-0,4; 3,4	0,4; 2,5	-0,9; 3,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	0,58 (0,31)	0,58 (0,34)	0,85 (0,37)	1,04 (0,26)	0,79 (0,36)
Median	0,53	0,65	0,96	1,03	0,78
Min; Max	0,1; 1,0	0,1; 1,1	0,3; 1,3	0,7; 1,5	0,1; 1,5
95% KI	0,25; 0,91	0,23; 0,93	0,56; 1,13	0,82; 1,25	0,65; 0,93
Monat 42					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	0,37 (1,06)	1,06 (0,78)	1,85 (1,35)	1,58 (0,84)	1,31 (1,15)
Median	0,04	1,01	2,10	1,83	1,48
Min; Max	-0,6; 2,2	0,1; 1,9	-0,4; 3,9	0,4; 2,8	-0,6; 3,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 42^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	0,78 (0,34)	0,67 (0,37)	1,04 (0,44)	1,21 (0,27)	0,96 (0,40)
Median	0,68	0,73	1,14	1,25	1,01
Min; Max	0,4; 1,3	0,2; 1,1	0,3; 1,6	0,8; 1,5	0,2; 1,6
95% KI	0,42; 1,13	0,28; 1,06	0,70; 1,37	0,99; 1,44	0,80; 1,11
Monat 48					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	0,50 (1,07)	1,12 (0,82)	1,98 (1,43)	1,79 (0,93)	1,44 (1,21)
Median	0,09	1,05	2,21	2,02	1,51
Min; Max	-0,5; 2,2	0,2; 2,0	-0,3; 4,2	0,5; 3,1	-0,5; 4,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 48^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	0,91 (0,36)	0,73 (0,46)	1,16 (0,52)	1,42 (0,32)	1,09 (0,48)
Median	0,74	0,83	1,24	1,45	1,20
Min; Max	0,6; 1,4	0,0; 1,2	0,4; 1,9	0,9; 1,8	0,0; 1,9
95% KI	0,53; 1,29	0,24; 1,21	0,76; 1,56	1,15; 1,69	0,90; 1,27
Monat 54					
n	5	6	9	4	24
Mean (SD)	0,71 (1,19)	1,18 (0,87)	2,14 (1,51)	2,02 (1,14)	1,58 (1,32)
Median	0,19	1,05	2,37	2,18	1,80
Min; Max	-0,5; 2,2	0,2; 2,2	-0,4; 4,6	0,5; 3,2	-0,5; 4,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 54^a					
n	5	6	9	4	24
Mean (SD)	1,09 (0,42)	0,79 (0,47)	1,32 (0,61)	1,51 (0,43)	1,17 (0,55)
Median	0,95	0,90	1,34	1,62	1,17
Min; Max	0,6; 1,6	0,1; 1,3	0,3; 2,0	0,9; 1,9	0,1; 2,0
95% KI	0,57; 1,61	0,29; 1,28	0,85; 1,79	0,83; 2,19	0,94; 1,40
Monat 60					
n	4	6	9	6	25
Mean (SD)	0,42 (0,97)	1,35 (0,90)	2,21 (1,57)	2,06 (1,05)	1,68 (1,33)
Median	0,10	1,29	2,42	2,40	1,86
Min; Max	-0,4; 1,8	0,2; 2,4	-0,4; 4,8	0,4; 3,1	-0,4; 4,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 60^a					
n	4	6	9	6	25
Mean (SD)	1,10 (0,45)	0,96 (0,49)	1,40 (0,67)	1,57 (0,39)	1,29 (0,56)
Median	0,95	0,95	1,41	1,69	1,41
Min; Max	0,7; 1,7	0,4; 1,5	0,3; 2,0	0,8; 1,9	0,3; 2,0
95% KI	0,39; 1,81	0,45; 1,48	0,88; 1,91	1,16; 1,98	1,06; 1,52
Monat 66					
n	4	5	4	6	19
Mean (SD)	0,36 (0,94)	1,60 (0,79)	1,58 (1,49)	2,42 (0,72)	1,60 (1,17)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	0,07	1,81	1,87	2,41	1,81
Min; Max	-0,4; 1,7	0,7; 2,4	-0,4; 3,0	1,3; 3,3	-0,4; 3,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	5	4	6	19
Mean (SD)	1,04 (0,42)	1,01 (0,52)	1,37 (0,75)	1,83 (0,21)	1,35 (0,57)
Median	0,92	1,14	1,57	1,83	1,52
Min; Max	0,7; 1,6	0,4; 1,5	0,3; 2,0	1,5; 2,1	0,3; 2,1
95% KI	0,37; 1,71	0,37; 1,65	0,18; 2,56	1,60; 2,05	1,08; 1,62
Monat 72					
n	2	3	6	7	18
Mean (SD)	0,79 (1,00)	1,49 (0,84)	2,27 (1,47)	2,28 (0,93)	1,98 (1,16)
Median	0,79	1,77	2,74	2,61	2,19
Min; Max	0,1; 1,5	0,5; 2,2	-0,4; 3,6	0,9; 3,2	-0,4; 3,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 72^a					
n	2	3	6	7	18
Mean (SD)	1,24 (0,24)	0,90 (0,58)	1,67 (0,81)	1,83 (0,33)	1,56 (0,63)
Median	1,24	1,02	1,84	1,92	1,49
Min; Max	1,1; 1,4	0,3; 1,4	0,3; 2,4	1,3; 2,3	0,3; 2,4
95% KI	-0,87; 3,36	-0,53; 2,33	0,82; 2,52	1,52; 2,14	1,24; 1,87
Monat 78					
n	2	3	5	2	12
Mean (SD)	1,00 (0,91)	1,39 (0,80)	2,13 (1,48)	2,93 (0,33)	1,89 (1,20)
Median	1,00	0,95	2,37	2,93	2,04
Min; Max	0,4; 1,6	0,9; 2,3	-0,2; 3,6	2,7; 3,2	-0,2; 3,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 78^a					
n	2	3	5	2	12
Mean (SD)	1,32 (0,34)	0,81 (0,31)	1,61 (0,80)	1,85 (0,02)	1,40 (0,64)
Median	1,32	0,64	1,47	1,85	1,42
Min; Max	1,1; 1,6	0,6; 1,2	0,5; 2,5	1,8; 1,9	0,5; 2,5
95% KI	-1,74; 4,38	0,04; 1,57	0,62; 2,60	1,66; 2,03	0,99; 1,81
Monat 84					
n	2	2	5	0	9
Mean (SD)	1,07 (0,76)	1,63 (0,83)	2,23 (1,44)	NA (NA)	1,84 (1,21)
Median	1,07	1,63	2,30	NA	1,89
Min; Max	0,5; 1,6	1,0; 2,2	0,0; 3,5	NA; NA	0,0; 3,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 84^a					
n	2	2	5	0	9
Mean (SD)	1,39 (0,19)	0,93 (0,21)	1,71 (0,85)	NA (NA)	1,46 (0,69)
Median	1,39	0,93	1,45	NA	1,29
Min; Max	1,3; 1,5	0,8; 1,1	0,7; 2,8	NA; NA	0,7; 2,8
95% KI	-0,32; 3,09	-1,00; 2,85	0,65; 2,76	NA; NA	0,93; 1,99
Monat 90					
n	2	2	0	0	4
Mean (SD)	1,09 (0,53)	1,82 (0,71)	NA (NA)	NA (NA)	1,45 (0,66)
Median	1,09	1,82	NA	NA	1,39
Min; Max	0,7; 1,5	1,3; 2,3	NA; NA	NA; NA	0,7; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 90^a					
n	2	2	0	0	4
Mean (SD)	1,40 (0,05)	1,11 (0,09)	NA (NA)	NA (NA)	1,26 (0,18)
Median	1,40	1,11	NA	NA	1,27
Min; Max	1,4; 1,4	1,0; 1,2	NA; NA	NA; NA	1,0; 1,4
95% KI	1,00; 1,81	0,28; 1,94	NA; NA	NA; NA	0,97; 1,54
Monat 96					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	1,35 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	1,35 (NA)

Median	1,35	NA	NA	NA	1,35
Min; Max	1,4; 1,4	NA; NA	NA; NA	NA; NA	1,4; 1,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 96^a					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	1,26 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	1,26 (NA)
Median	1,26	NA	NA	NA	1,26
Min; Max	1,3; 1,3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	1,3; 1,3
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in BMN 111-202, die beim Screening durchgeführt wurde. ^a Die Veränderung gegenüber zu Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Quelle: Efficacy Update Report 111-205; Datenschnitt: 25. Februar 2022; Tabelle 4.2.1.1; Tabelle 14.2.2.2.6					

Insgesamt betrug bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2, 3 und 4 die mittlere (SD) Verbesserung des ACH-bezogenen z-Scores der Körpergröße in Monat 72 (N=18) +1,56 (0,63) und in Monat 78 (N=12) +1,40 (0,64). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 betrug die mittlere (SD) Verbesserung des z-Scores der Körpergröße in Monat 84 (N=9, insgesamt) +1,46 (0,69) und in Monat 90 (N=4, insgesamt) +1,26 (0,18).

Vergleich des Langzeit-Behandlungseffekts der BMN 111-202/205 Studie nach 7 Jahren mit einer unbehandelten externen Kohorte

Die Methodik der folgenden Analyse des z-Scores Körpergröße ist die gleiche wie im Abschnitt der Studie BMN 111-302 dargestellt, jedoch über 7 Jahre.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 25. Februar 2022 für diese vergleichende Analyse hatten 17 (56,5 %) Teilnehmer aus den 4 Kohorten der Studie BMN 111-202/205 eine Nachbeobachtungszeit von insgesamt mindestens 7 Jahren. Die Verteilung der Probanden ist in Tabelle 4-158 dargestellt.

Tabelle 4-158: Verteilung der Patienten in der Vosoritid-Gruppe nach Kohorte für die vergleichenden 7-Jahres-Querschnittsanalysen zum Zeitpunkt des Datenschnitts

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8)	Insgesamt (N = 30)
In die Analyse eingeschlossene Probanden, n (%)^a	2 (33,3)	3 (50,0)	6 (60,0)	6 (75,0)	17
^a die prozentuale Verteilung wurde jeweils anhand der Gesamtzahl pro Kohorte in BMN 111-205 berechnet (N als Nenner) Quelle: BMN 111-202_205_Zusätzliche Analysen-Vergleich ACH-NH-Kontrollgruppe					

Um den inkrementellen Größengewinn bei diesen insgesamt 17 Probanden zu bewerten, der auf die Vosoritid-Behandlung zurückgeführt werden kann, wurden die z-Score Körpergröße

dieser Probanden auf geschlechts- und altersgleiche Größenverteilungen von unbehandelten ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie bezogen.

Übereinstimmungsgüte (Goodness of matching) zwischen Vosoritid- und ACH-NH Kontrollgruppe

Die Übereinstimmungsgüte zwischen der Vosoritid-Gruppe und der ACH-NH-Kontrollgruppe (Achondroplasie -Referenz) ist in Tabelle 4-159 dargestellt. Für den z-Score der Körpergröße, der keine Matchingvariable war, betrug der mittlere (Standardabweichung) Unterschied bei Studienbeginn zwischen der Vosoritid- und der ACH-NH-Kontrollgruppe -0,41 (1,32).

Tabelle 4-159: Übereinstimmungsgüte (Goodness of matching) für die vergleichenden 7-Jahres-Querschnittsanalysen BMN 111-202/205 vs Achondroplasie -Referenz

	ACH-NH-Kontrollgruppe 7 ^b (N=173)	ACH-NH-Kontrollgruppe zu Baseline ^c (N=390)
Anzahl der alters- und geschlechtsgleichen ACH-Probanden ^a		
n	17	17
Mean (SD)	10,2 (2,2)	22,9 (3,5)
Median	10,0	23,0
25.; 75. Perzentil	9,0; 11,0	21,0; 25,0
Min; Max	7; 15	16; 30
Altersunterschied zur Vosoritid-Gruppe (Jahr)		
n	173	390
Mean (SD)	-0,11 (0,59)	-0,07 (0,62)
Median	-0,10	-0,08
25.; 75. Perzentil	-0,59; 0,34	-0,59; 0,45
Min, Max	-1,1; 1,0	-1,1; 1,1
Differenz des z-Score-Körpergröße zur Vosoritid-Gruppe zu Baseline		
n	NA	390
Mean (SD)	NA	-0,41 (1,32)
Median	NA	-0,31
25.; 75. Perzentil	NA	-1,22; 0,44
Min; Max	NA	-4,0; 3,1
Ethnische Übereinstimmung im Vergleich zur Vosoritid-Gruppe n (%)		
Ja	111 (64,2%)	265 (67,9%)
Nein	58 (33,5%)	119 (30,5%)
Unbekannt	3 (1,7%)	5 (1,3%)
Anderes	1 (0,6%)	1 (0,3%)
Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]; ^a Die Vosoritidgruppe für die 7-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle Teilnehmer aus der Studie BMN 111-202/205 mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt mindestens 7 Jahren ^b Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 7-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle in Jahr 7 zur Vosoritidgruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). ^c Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 7-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle an Baseline zur Vosoritidgruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). Quelle: BMN 111-202_205_Zusätzliche Analysen-Vergleich ACH-NH-Kontrollgruppe		

Demografische Daten der geschlechts- und altersgleichen Vergleichsgruppen

Die demografischen Daten der Probanden der Vosoritid-Gruppe und der Achondroplasie - Referenz mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt mindestens 7 Jahren sind in Tabelle 4-160 zusammengefasst.

Tabelle 4-160: Demografische Daten der geschlechts- und altersgleichen Vergleichsgruppen zu Baseline und Jahr 7

	ACH-NH-Kontrollgruppe Jahr 7 ^b (N=173)	ACH-NH-Kontrollgruppe zu Baseline ^c (N=390)	BMN 111-202/205 Vosoritid-Gruppe (N=17) ^d
Alter zu Baseline, (Monate)			
n	NA	390	17
Mean (SD)	NA	92,05 (14,36)	92,42 (14,22)
Median	NA	94,48	94,85
25.; 75. Perzentil	NA	80,74; 100,55	81,28; 100,96
Min; Max	Na	68,0; 128,2	69,0; 127,2
Alter in Jahr 7, (Monate)			
n	173	NA	17
Mean (SD)	174,41 (13,79)	NA	176,25 (14,31)
Median	172,68	NA	176,39
25.; 75. Perzentil	164,00; 184,60	NA	164,44; 185,13
Min, Max	153,2; 212,4	NA	154,2; 211,7
Geschlecht, n (%)^a			
Männlich	85 (49%)	196 (50%)	8 (47%)
Weiblich	88 (51%)	194 (50%)	9 (53%)
Ethnie, n (%)^a			
Asiatisch	9 (5%)	21 (5%)	2 (12%)
Schwarz oder afroamerikanisch	6 (3%)	14 (4%)	0
Daten nicht verfügbar	3 (2%)	5 (1%)	0
Andere	19 (11%)	33 (8%)	1 (6%)
Weiß	136 (79%)	317 (81%)	14 (82%)
Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]; a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden für jede Analysepopulation (N für jede Gruppe) als Nenner berechnet. b Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 7-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle in Jahr 7 zur Vosoritidgruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). c Die ACH-NH-Kontrollgruppe für die 7-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle an Baseline zur Vosoritidgruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). d Die Vosoritidgruppe für die 7-Jahres-Querschnittsanalyse umfasst alle Teilnehmer aus der Studie BMN 111-202/205 mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt mindestens 7 Jahren Quelle: BMN 111-202_205_Zusätzliche Analysen-Vergleich ACH-NH-Kontrollgruppe			

Langzeit-Behandlungseffekt in Jahr 7: Vergleich der Veränderung des Z-Scores Körpergröße der Vosoritid-Gruppe von BMN 111-202/205 mit der Achondroplasie-Referenz nach 7 Jahren

Die vergleichende Querschnittsanalyse der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer der Studie BMN 111-202/205 gegenüber der ACH-NH-Kontrollgruppe in Bezug auf den z-Score Körpergröße ist in Tabelle 4-161 dargestellt. Es werden die mittleren Differenzen zwischen den Gruppen zu Baseline, in Jahr 7 und zwischen der Differenz der Vosoritid-Gruppe und der Kontrollgruppe in Jahr 7 und zu Baseline dargestellt.

Der geschätzte mittlere (95 % KI) Anstieg des Z-Scores Körpergröße nach 7 Jahren von 1,30 (0,94; 1,67), p-Wert <0,0001, begünstigt die mit Vosoritid behandelte Gruppe im Vergleich zur ACH-NH-Kontrollgruppe.

Tabelle 4-161: T-TEST des z-Score Körpergröße zwischen Jahr 7 und Baseline (Querschnittsanalyse): BMN 111-202/205 Vosoritid-Gruppe versus ACH-NH-Kontrollgruppe

	BMN 111-202/205 Vosoritid-Gruppe versus ACH-NH-Kontrollgruppe (N=17) ^a	
	Baseline (N=390) ^b	Jahr 7 (N=173) ^b
Differenz im z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe und ACH-NH-Kontrollgruppe^c		
Mean (95% KI) ^d	0,44 (-0,03; 0,91)	1,75 (1,29; 2,21)
2-seitiger p-Wert	0,0622	<0,0001
Mean (95% KI) ^e zwischen Baseline und Jahr 7	1,30 (0,94; 1,67)	
2-seitiger p-Wert	<0,0001	
KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung [standard deviation] ^a N bezieht sich auf die Teilnehmer der Vosoritid-Gruppe. ^b N bezieht sich auf die geschlechts- und altersgleichen Probanden der ACH-NH-Kontrollgruppe. ^c z-Scores Körpergröße wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. ^d Der Mittelwert errechnet sich als Differenz der Vosoritid-Gruppe minus ACH-NH-Kontrollgruppe in Jahr 7 bzw. Baseline aus dem T-Test. ^e Der Mittelwert errechnet sich als Differenz der Vosoritid-Gruppe minus ACH-NH-Kontrollgruppe in Jahr 7 gegenüber Baseline aus dem T-Test. Für jeden Teilnehmer der Vosoritid-Gruppe wurde die Differenz zwischen dem jeweiligen z-Score Körpergröße und dem durchschnittlichen z-Score Körpergröße der alters- und geschlechtsspezifischen Probanden der ACH-NH-Kontrollgruppe in Jahr 7 bzw. zu Baseline berechnet. Die ACH-NH-Kontrollgruppe umfasst in Jahr 7 und zu Baseline jeweils alle zur Vosoritid-Gruppe geschlechts- und altersgleichen ACH-Probanden aus der ACH-NH-Studie (ACH-NH Efficacy Analysis Population). Quelle: BMN 111-202_205_Zusätzliche Analysen-Vergleich ACH-NH-Kontrollgruppe		

Studie BMN 111-208

Tabelle 4-162: Ergebnisse für z-Score Körpergröße im Zeitverlauf der Studie BMN 111-208 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)			
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Baseline				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	-3,42 (0,99)	-3,63 (0,75)	-4,72 (1,04)	-4,71 (1,10)
Median	-3,30	-3,73	-4,41	-4,90
25.; 75. Perzentil	-3,90; -2,63	-4,01; -3,34	-5,76; -4,08	-5,54; -4,23
Min; Max	-5,7; -2,2	-4,8; -2,1	-6,8; -3,1	-5,9; -2,8
Woche 26				
n	9	15	33	5
Mean (SD)	-3,84 (0,95)	-3,70 (0,75)	-4,59 (1,04)	-5,04 (0,65)
Median	-3,78	-3,55	-4,29	-5,30
25.; 75. Perzentil	-4,13; -3,65	-4,11; -3,35	-5,23; -3,85	-5,48; -4,38
Min; Max	-5,7; -2,2	-5,0; -2,0	-7,1; -2,7	-5,7; -4,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a				
n	9	15	33	5
Mean (SD)	-0,44 (0,45)	0,09 (0,44)	0,08 (0,41)	0,05 (0,19)
Median	-0,48	0,12	0,21	0,06
25.; 75. Perzentil	-0,75; -0,02	-0,19; 0,39	-0,24; 0,39	-0,08; 0,14
Min; Max	-1,3; 0,0	-0,8; 0,9	-0,9; 0,7	-0,2; 0,3
Woche 52				
n	11	14	33	6
Mean (SD)	-4,05 (0,66)	-3,47 (0,67)	-4,45 (0,96)	-4,60 (1,07)
Median	-4,12	-3,31	-4,18	-4,76
25.; 75. Perzentil	-4,69; -3,67	-3,99; -2,90	-5,27; -3,72	-5,45; -4,38
Min; Max	-5,0; -3,0	-5,0; -2,5	-6,5; -2,7	-5,6; -2,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a				
N	11	14	33	6
Mean (SD)	-0,64 (0,57)	0,18 (0,48)	0,23 (0,49)	0,11 (0,22)
Median	-0,75	0,05	0,34	0,07
25.; 75. Perzentil	-1,04; -0,40	-0,18; 0,65	-0,19; 0,59	-0,04; 0,30
Min; Max	-1,3; 0,7	-0,5; 0,9	-0,8; 1,0	-0,2; 0,4
Woche 78				
n	7	12	26	5
Mean (SD)	-3,94 (0,54)	-3,97 (0,94)	-4,35 (1,01)	-4,51 (1,38)
Median	-3,77	-4,10	-4,11	-5,12
25.; 75. Perzentil	-4,30; -3,60	-4,36; -3,41	-4,98; -3,60	-5,22; -4,24
Min; Max	-5,0; -3,4	-6,0; -2,2	-6,9; -2,5	-5,7; -2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a				
n	7	12	26	5
Mean (SD)	-0,13 (0,54)	-0,29 (0,64)	0,14 (0,63)	0,21 (0,37)
Median	0,04	-0,21	0,22	0,00
25.; 75. Perzentil	-0,77; 0,13	-0,78; 0,19	-0,32; 0,61	-0,01; 0,57
Min; Max	-0,8; 0,7	-1,4; 0,7	-1,3; 1,1	-0,2; 0,6
Woche 104				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	-4,51 (0,65)	-3,96 (0,97)	-4,09 (0,92)	-1,81 (NA)
Median	-4,60	-3,77	-4,08	-1,81
25.; 75. Perzentil	-5,12; -3,82	-4,67; -3,54	-4,63; -3,53	-1,81; -1,81
Min; Max	-5,1; -3,8	-5,9; -2,1	-5,9; -2,2	-1,8; -1,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a				
n	3	11	21	1
Mean (SD)	-0,97 (0,91)	-0,19 (0,60)	0,33 (0,82)	1,00 (NA)
Median	-0,76	-0,24	0,52	1,00
25.; 75. Perzentil	-1,97; -0,18	-0,84; 0,18	-0,10; 0,87	1,00; 1,00
Min; Max	-2,0; -0,2	-1,1; 0,8	-1,6; 1,4	1,0; 1,0
Woche 130				
n	0	8	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-3,61 (0,92)	-3,98 (0,84)	NA (NA)
Median	NA	-3,38	-4,09	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	-4,50; -3,29	-4,63; -3,45	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-4,7; -1,9	-5,4; -1,9	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a				
n	0	8	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	0,16 (0,55)	0,36 (0,79)	NA (NA)
Median	NA	0,23	0,37	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	-0,28; 0,48	-0,11; 1,01	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0,6; 1,0	-1,4; 1,3	NA; NA
Woche 156				
n	0	0	9	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-3,63 (0,79)	NA (NA)
Median	NA	NA	-3,77	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-4,15; -3,27	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-4,5; -1,9	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a				
n	0	0	9	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,77 (0,45)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,68	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,40; 1,19	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,1; 1,4	NA; NA
Woche 182				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-4,22 (0,21)	NA (NA)
Median	NA	NA	-4,22	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-4,38; -4,07	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-4,4; -4,1	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182^a				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,56 (0,09)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,56	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,50; 0,63	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,5; 0,6	NA; NA
FAS, vollständiger Analysesatz; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung				
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline war definiert als die letzte Untersuchung vor Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments definiert.				
* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.				

Die z-Scores für die Körpergröße wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Körpergröße gemäß den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ermittelt. Bei Teilnehmern im Alter von < 24 Monaten hatte die Körperlänge Vorrang vor der Stehhöhe. Im ersten Jahr der Behandlung wurde bei Teilnehmern im Alter von < 24 Monaten bei Studienbeginn und ≥ 24 Monaten in Woche 52, hatte die Körperlänge das ganze Jahr über Vorrang. Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt 26. Januar 2022; Tabelle 10.4.1.1.1, Tabelle 14.2.1.1.3

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Bei den Teilnehmern im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten verbesserte sich der mittlere z-Score Körpergröße (SD) von -4,72 (1,04) bei Studienbeginn (N = 34) auf -4,45 (0,96) in Woche 52 (N = 33). Die entsprechende mittlere (SD) Veränderung gegenüber der Baseline betrug 0,23 (0,49). Insgesamt 21 Teilnehmer wurden bis Woche 104 untersucht. Bei diesen Teilnehmern verbesserte sich der mittlere (SD) z-Score Körpergröße in Woche 104 auf -4,09 (0,92). Die entsprechende mittlere (SD) Veränderung gegenüber der Baseline in Woche 104 betrug 0,33 (0,82). Ein ähnlicher Trend der numerischen Verbesserung des mittleren (SD) z-Score Körpergröße wurde bei Teilnehmern im Alter von ≥ 60 Monaten beobachtet, die sich von -4,71 (1,10) bei Studienbeginn (N = 6) auf -4,60 (1,07) in Woche 52 (N = 6) und -4,51 (1,38) in Woche 78, dem letzten Besuch, für den Daten von 5 Teilnehmern zur Verfügung standen, verbesserten, mit entsprechenden Veränderungen gegenüber der Baseline von 0,11 (0,22) und 0,21 (0,37) in Woche 52 bzw. 78.

Bei der Interpretation der langfristigen Veränderungen des z-Scores für die Körpergröße in dieser Population von mit Vosoritid behandelten Teilnehmern sollte in Ermangelung einer Kontrollgruppe der natürliche Wachstumsverlauf bei Kindern mit ACH berücksichtigt werden, mit einer Akkumulation des Größendefizits im Vergleich zu Kindern mit durchschnittlicher Statur bis zum Alter von 5 Jahren und einer allgemeinen Abnahme des z-Scores für die Körpergröße im Laufe der Zeit bei den unbehandelten Kindern mit ACH dieser Altersgruppe (Hoover-Fong 2008[17], Merker 2018[99]).

In der Abbildung 4-29 sind die FAS Linienplots des z-Scores der Körpergröße über die gesamte Zeit nach Ausgangsaltersgruppe dargestellt.

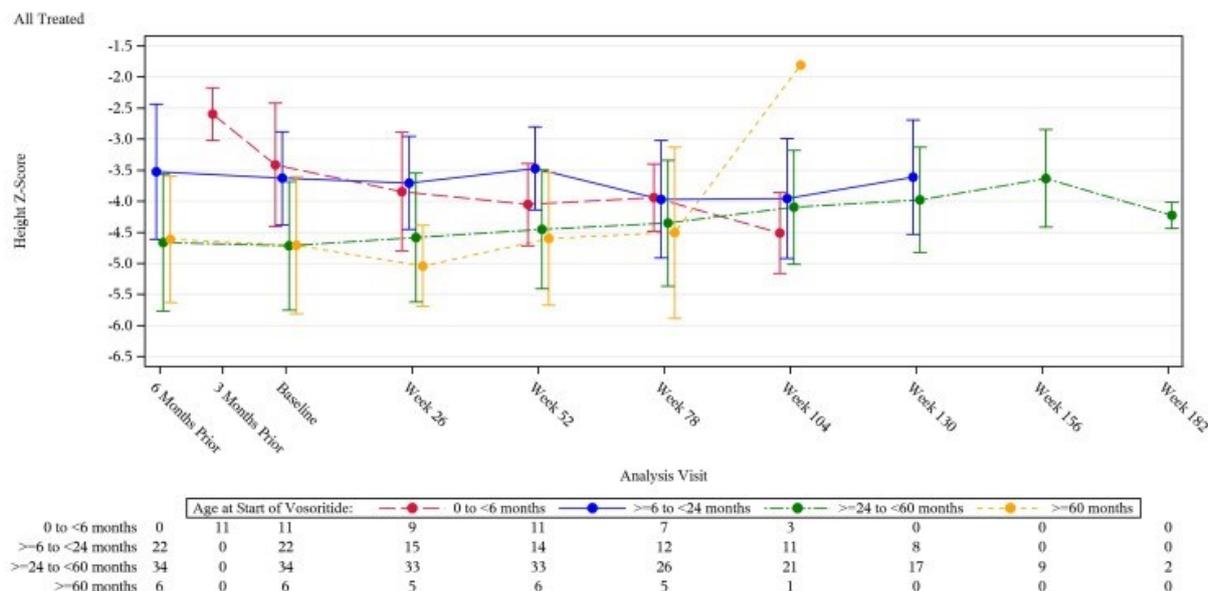


Abbildung 4-29: Mittlere (+/- SD) Veränderung des z-Scores im Laufe der Zeit nach Ausgangsaltersgruppe – Alle Behandelten (FAS) (Studie BMN 111-208) – RCT

Vergleichende Analysen von Vosoritid in der Studie 111-206/111-208 mit zwei externen Kontrollen

Um die Nachhaltigkeit der Behandlungswirkung von Vosoritid in den Jahren über die randomisierte Studienphase hinaus zeigen zu können, wurden vergleichende Analysen von Vosoritid in der Studie 111-206/111-208 mit zwei externen Kontrollen durchgeführt. Die Analysen erfolgten nach Altersgruppen (≥ 24 bis < 60 Monate, ≥ 6 bis < 24 Monate und 0 bis < 6 Monate) entsprechend der sequenziellen Randomisierung der Teilnehmer in diese 3 Altersgruppen zu Beginn der Studie BMN 111-206, wobei die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) relevant ist. Die Analyse erfolgte zum Datenschnitt 19. Dezember 2022 der Studie BMN 111-208.

Die zwei externen Kontrollarme wurden aus einer aktuellen, retrospektiven Beobachtungsstudie (im folgenden ACH-NH-Studie, bzw. als CLARITY Studie publiziert [137]) sowie aus prospektiven Beobachtungs- und Placebostudiendaten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Vosoritid gebildet. Die ACH-NH-Studie war eine 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. Die externe Kontrolle aus Beobachtungs- und Placebostudiendaten stammt aus der Studie BMN 111-901, gepoolt mit Vorbehandlungsdaten (Beobachtungsdaten) aus BMN 111-206 und mit Follow-up-Daten aus den Placebo-Phasen der Studien BMN 111-301 und BMN 111-206. Die Studie umfasste 369 Teilnehmer im Alter zwischen 0 und 15 Jahren mit insgesamt 3089 Größenmessungen.

Es wurden Längsschnitt- und Querschnittanalysen durchgeführt. Für die Längsschnittanalysen wurden die mit Vosoritid behandelten Gruppen nach Geschlecht, Alter an Baseline

(tatsächliches Alter in Monaten mit 1 Dezimalstelle \pm 1 Monat), Größe an Baseline (\pm 5 cm) und z-Score Körpergröße an Baseline (\pm 1 SDS) mit den Teilnehmern der ACH-NH Wirksamkeitspopulation abgeglichen. Der Matching-Algorithmus verlangte, dass jede Person in der ACH-NH-Kontrolle 3 Größenmessungen hatte, die mit den 3 Größenmessungen eines bestimmten aktiven Probanden zu bestimmten Datenzeitpunkten übereinstimmten [139]. Für die Längsschnittanalysen unter Verwendung der Beobachtungs-/Placebodaten wurde kein Matching durchgeführt, da es nicht genügend Teilnehmer mit ausreichendem Follow-up gab, um die Längsschnittanalysen durchzuführen. Für die Querschnittsanalysen mit den externen Kontrollen ACH-NH und Beobachtungs-/Placebodaten wurde das Matching getrennt für Baseline und die Jahre 1, 2, 3 und 4 je nach Alter (tatsächliches Alter in Monaten mit 1 Dezimalstelle \pm 1 Monat) und Geschlecht durchgeführt [139].

Für den Vosoritid-Arm (n=34) sind für die Altersgruppe \geq 24 bis < 60 Monate, die in der Studie BMN 111-206 zuerst eingeschlossen wurde, bis jetzt Daten bis zu 4 Jahren vorhanden (34 Patienten Jahr 1, 30 Jahr 2, 22 Jahr 3, 9 Jahr 4).

Für die Längsschnittanalysen wurde für die externen Kontrollarme dieselbe statistische Methodik wie in Studie BMN 111-206 angewandt, d.h. kein Matching, und die Teilnehmer wurden auf der Grundlage ihres Alters zu Beginn der Vosoritid Behandlung ausgewählt. Für die vergleichenden Längsschnittanalysen wurden Modelle der Kovarianzanalyse (ANCOVA) zur Schätzung des Vosoritid-Behandlungseffekts nach 1, 2, 3 und 4 Jahren der Nachbeobachtung verwendet. Die Querschnittsanalysen umfassten getrennte vergleichende Analysen zu Beginn der Studie und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Die Endergebnisse bestanden aus dem Unterschied zwischen der aktiven und der Kontrollgruppe im Folgejahr abzüglich der Differenz zum Ausgangszeitpunkt. Für diese Vergleiche wurden T-Tests verwendet.

Tabelle 4-163: Übersicht über die vergleichenden Analysen und Patientenzahlen im Vosoritidarm und externen Kontrollarmen

	\geq 24 to < 60 Monate		
	Vosoritid	ACH-NH	Obs/Pbo
Jahr 1			
Längsschnittanalyse bei 1-Jahres-Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	34	198	72
Querschnittsanalyse zu Baseline	34	761	77
Querschnittsanalyse bei 1-Jahres-Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	34	701	134
Jahr 2			
Längsschnittanalyse bei 2-Jahres-Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	30	146	55
Querschnittsanalyse zu Baseline	30	725	80
Querschnittsanalyse bei 2-Jahres Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	30	614	163
Jahr 3			
Längsschnittanalyse bei 3-Jahres-Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	22	107	21
Querschnittsanalyse zu Baseline	22	672	80
Querschnittsanalyse bei 3-Jahres-Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	22	484	167

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Jahr 4			
Längsschnittanalyse bei 4-Jahres-Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	8 ^a	30	ND
Querschnittsanalyse zu Baseline	9	444	79
Querschnittsanalyse bei 4-Jahres-Follow-up Vosoritid vs externe Kontrollen	9	254	109

^a Für einen Teilnehmer im Vosoritid-Arm gab es in der ACH-NH-Datenquelle keinen entsprechenden Teilnehmer, so dass der Vosoritid-Arm nur 8 Teilnehmer umfasste.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 1 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH^a		111-206/208 versus Obs/Pbo	
	Vosoritide (N=34)	AchNH (N=198)	Vosoritide (N=34)	AchNH (N=72)
z-Score Körpergröße (durchschnittliche Statur) im Jahr 1^b gegenüber Baseline				
LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,27 (0,11; 0,43)	-0,18 (-0,25; -0,12)	0,26 (0,14; 0,39)	-0,19 (-0,27; -0,10)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^c	0,45 (0,28; 0,63)		0,45 (0,29; 0,61)	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		<0,0001	

AchNH; Achondroplasia Natural History-Kontrollgruppe; ANCOVA, Kovarianzanalyse; KI, Konfidenzintervall; LS Mean, kleinstes quadratisches Mittel; Max, Maximum; Min, Minimum; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo; SD, Standardabweichung.

^a Der AchNH-Kontrollarm für die vergleichende Längsschnittanalyse im Jahr 1 umfasst alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirksamkeits-population, die nach Geschlecht, Alter in Monaten, Körpergröße und z-Score Körpergröße mit dem Geschlecht, Alter, Körpergröße und z-Score Körpergröße an Baseline im Vosoritid-Arm übereinstimmen und bei denen mindestens eine Größenmessung $6 \pm 1,5$ Monate vor dem Studienbeginn und $12 \pm 1,5$ Monate nach dem Studienbeginn durchgeführt wurde.

^b Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.

^c Die Differenz ist Vosoritid minus AchNH-Kontrollarm oder Obs/Pbo-Kontrollarm, ermittelt anhand eines ANCOVA-Modells für die Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline. Das Modell umfasst Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Alter an Baseline und z-Score Körpergröße an Baseline (durchschnittliche Statur). Für die AchNH-Analysen wurde auch Baseline AGV einbezogen, und anstelle von Geschlecht und Alter an Baseline wurde die Matching-ID einbezogen.

Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.1.1.1

Bei den Teilnehmern, die zu Beginn der Vosoritid-Behandlung ≥ 24 bis < 60 Monate alt waren, bestätigen die Längsschnittanalysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zu beiden externen Kontrollen, ACH-NH- und Beobachtungs-/Placebodaten, den positiven Behandlungseffekt auf das Wachstum in dieser Altersgruppe (LS mittlerer 1-Jahres-Zuwachs (95% KI) im z-Score der Körpergröße: 0,45 SDS (0,28, 0,63) und 0,45 SDS (0,29, 0,61), (Tabelle 4-164)).

Tabelle 4-165: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 1 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH (N=34) ^a		111-206/208 versus Obs/Pbo (N=34) ^a	
	Baseline (N=761) ^b	Jahr 1 (N=701) ^b	Baseline (N=77) ^b	Jahr 1 (N=134) ^b
Unterschied z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Arm und Kontrollarm^c				
Mean (95% KI) ^d	0,22 (-0,09; 0,53)	0,62 (0,29; 0,95)	0,22 (-0,21; 0,65)	0,49 (0,12; 0,87)
2-seitiger p-Wert	0,1593	0,0006	0,3148	0,0113
Mean (95% KI) ^e zwischen Baseline und Jahr 1	0,40 (0,21; 0,59)		0,24 (-0,08; 0,56)	
2-seitiger p-Wert	0,0002		0,1376	
<p>AchNH, Achondroplasie-Kontrollarm; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo.</p> <p>a N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Vosoritid-Gruppe.</p> <p>b N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Kontrollgruppe.</p> <p>c Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.</p> <p>Für jeden Teilnehmer aus dem Vosoritid-Arm wurde die Differenz zwischen dem z-Score Körpergröße des Teilnehmers und dem durchschnittlichen z-Score Körpergröße der Teilnehmer aus dem AchNH-Kontrollarm, die mit dem Teilnehmer gemacht wurden, im Jahr 1 bzw. zu Beginn der Studie berechnet.</p> <p>Die AchNH- und Obs/Pbo-Kontrollarme im ersten Jahr und zu Beginn der Studie umfassen alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirkungsamkeitspopulation, die nach Geschlecht und Alter mit den Teilnehmern im Vosoritid-Arm im ersten Jahr bzw. zu Beginn der Studie übereinstimmen.</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.1.2.1</p>				

Die Querschnittsanalysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zu den 2 externen Kontrollen nach 1 Jahr für den z-Score Körpergröße stimmten mit den Längsschnittanalysen überein. Die geschätzte mittlere (95% KI) Zunahme des z-Scores Körpergröße von Baseline bis zum Jahr 1 für die mit Vosoritid behandelte Gruppe gegenüber der AchNH-Kontrollgruppe und den Beobachtungs-/Placebo-Kontrollen betrug 0,40 SDS (0,21, 0,59) bzw. 0,24 SDS (-0,08, 0,56) (Tabelle 4-165).

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 2 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH ^a		111-206/208 versus Obs/Pbo	
	Vosoritide (N=30)	AchNH (N=146)	Vosoritide (N=30)	Obs/Pbo (N=55)
Veränderung z-Score Körpergröße (durchschnittliche Statur) im Jahr 2^b gegenüber Baseline				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,38 (0,19; 0,57)	-0,21 (-0,29; -0,13)	0,30 (0,13; 0,47)	-0,27 (-0,40; -0,15)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^c	0,59 (0,38; 0,80)		0,57 (0,36; 0,79)	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		<0,0001	
AchNH, Achondroplasie-Kontrollarm; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LS Mean, kleinstes quadratisches Mittel; Max, Maximum; Min, Minimum; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo; SD, Standardabweichung.				
^a Der AchNH-Kontrollarm für die vergleichende Längsschnittanalyse im Jahr 2 umfasst alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirkungsamkeitspopulation, die nach Geschlecht, Alter im Monat, Körpergröße und z-Score Körpergröße mit dem Geschlecht, Alter, Größe und z-Score Körpergröße bei Studienbeginn im Vosoritid-Arm übereinstimmen und bei denen mindestens eine Größenmessung $6 \pm 1,5$ Monate vor dem Studienbeginn und $24 \pm 1,5$ Monate nach dem Studienbeginn durchgeführt wurde.				
^b z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.				
^c Die Differenz ist Vosoritid minus AchNH-Kontrollarm oder Obs/Pbo-Kontrollarm, ermittelt anhand eines ANCOVA-Modells für die Veränderung des z-Scores der Körpergröße gegenüber Baseline. Das Modell umfasst Behandlung, Geschlecht, Altersschicht, Alter an Baseline, und z-Score Körpergröße an Baseline (durchschnittliche Statur). Für die AchNH-Analysen wurde anstelle des Geschlechts und des Alters an Baseline die Matching-ID einbezogen.				
Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.2.1.1				

Die Längsschnittanalysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zu den AchNH- und Beobachtungs-/Placebo externen Kontrollen bestätigen den positiven Trend auf das Wachstum (LS mittlerer 2-Jahres-Zuwachs [95% CI] beim z-Score Körpergröße: 0,59 SDS (0,38, 0,80) und 0,57 SDS (0,36, 0,79) (Tabelle 4-166).

Tabelle 4-167: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 2 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH (N=30) ^a		111-206/208 versus Obs/Pbo (N=30) ^a	
	Baseline (N=275) ^b	Year 2 (N=614) ^b	Baseline (N=80) ^b	Year 2 (N=162) ^b
Unterschied z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Arm und Kontrollarm^c				
Mean (95% KI) ^d	0,35 (0,04; 0,65)	0,93 (0,54; 1,32)	0,43 (0,02; 0,84)	0,75 (0,27; 1,23)
2-seitiger p-Wert	0,0266	<0,0001	0,0420	0,0034
Mean (95% KI) ^e zwischen Baseline und Jahr 2	0,58 (0,34; 0,82)		0,33 (-0,01; 0,66)	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		0,0594	

AchNH, Achondroplasie-Kontrollarm; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo; SD, Standardabweichung.

a N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Vosoritid-Gruppe.

b N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Kontrollgruppe.

c Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.

d Mittelwert des Vosoritid-Arms minus Obs/Pbo- oder AchNH-Kontrollarm im Jahr 2 oder bei Studienbeginn (t-Test).

e Mittelwert des Vosoritid-Arms minus Obs/Pbo- oder AchNH-Kontrollarm im Jahr 2 versus bei Studienbeginn (t-Test).

Die AchNH- und Obs/Pbo-Kontrollarme im zweiten Jahr und zu Studienbeginn umfassen alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirksamkeitspopulation, die nach Geschlecht und Alter mit dem Geschlecht und Alter der Teilnehmer im Vosoritid-Arm im zweiten Jahr bzw. zu Studienbeginn übereinstimmen.

Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.2.2.1

Die Querschnittsanalysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zu den 2 externen Kontrollen nach 2 Jahren stimmen für den Endpunkt z-Score Körpergröße mit den Längsschnittanalysen überein. Die geschätzte mittlere (95% KI) Zunahme des z-Scores Körpergröße von Baseline bis zum Jahr 2 für die mit Vosoritid behandelte Gruppe gegenüber der AchNH-Kontrollgruppe und den Beobachtungs-/Placebo-Kontrollen betrug 0,58 SDS (0,34, 0,82) bzw. 0,33 SDS (-0,01, 0,66) (Tabelle 4-167).

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 3 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH ^a		111-206/208 versus Obs/Pbo	
	Vosoritide (N=22)	AchNH (N=107)	Vosoritide (N=22)	Obs/Pbo (N=21)
Veränderung z-Score Körpergröße (durchschnittliche Statur) im Jahr 3^b gegenüber Baseline				
LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,36 (0,09; 0,62)	-0,50 (-0,61; -0,38)	0,39 (0,12; 0,67)	-0,34 (-0,62; -0,05)
Differenz der LS Mean (95% KI) ^c	0,86 (0,57; 1,15)		0,73 (0,33; 1,13)	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		0,0007	

AchNH, Achondroplasie-Kontrollarm; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LS Mean, kleinstes quadratisches Mittel; Max, Maximum; Min, Minimum; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo; SD, Standardabweichung.

a Der AchNH-Kontrollarm für die vergleichende Längsschnittanalyse im Jahr 3 umfasst alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirksamkeitspopulation, die nach Geschlecht, Alter in Monaten, Körpergröße und z-Score Körpergröße mit dem Geschlecht, Alter in Monaten, Körpergröße und z-Score Körpergröße bei Studienbeginn in der Vosoritid-Gruppe übereinstimmen und bei denen mindestens eine Messung der Körpergröße 6 ± 1,5 Monate vor dem Studienbeginn und 36 ± 1,5 Monate nach dem Studienbeginn durchgeführt wurde.

b Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.

c Die Differenz ist Vosoritid minus AchNH-Kontrollarm oder Obs/Pbo-Kontrollarm, ermittelt anhand eines ANCOVA-Modells für die Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline. Das Modell umfasst Behandlung, Geschlecht, Alterstratum, Alter an Baseline und z-Score Körpergröße an Baseline (durchschnittliche Statur). Für die AchNH-Analysen wurde auch Baseline AGV und anstelle des Geschlechts und des Alters an Baseline wurde die Matching- ID einbezogen.

Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.3.1.1

Die Längsschnittanalysen Analysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zu den AchNH- und Beobachtungs-/Placebo externen Kontrollen bestätigen, dass der positive Behandlungseffekt auf das Wachstum über einen längeren Zeitraum anhält (mittlerer 3-Jahres-LS-Zuwachs (95% KI) des z-Score Körpergröße: 0,86 SDS (0,57, 1,15) bzw. 0,73 SDS (0,33, 1,13) (Tabelle 4-168)).

Tabelle 4-169: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 3 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH (N=22) ^a		111-206/208 versus Obs/Pbo (N=22) ^a	
	Baseline (N=672) ^b	Year 3 (N=484) ^b	Baseline (N=80) ^b	Year 3 (N=167) ^b
Unterschied z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Arm und Kontrollarm^c				
Mean (95% KI) ^d	0,43 (0,13; 0,73)	1,24 (0,80; 1,68)	0,46 (-0,01; 0,92)	1,01 (0,55; 1,46)
2-seitiger p-Wert	0,0068	<0,0001	0,0555	0,0002
Mean (95% KI) ^e zwischen Baseline und Jahr 3	0,80 (0,48; 1,12)		0,55 (0,17; 0,93)	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		0,0069	
AchNH, Achondroplasie-Kontrollarm; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo; SD, Standardabweichung.				
a N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Vosoritid-Gruppe.				
b N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Kontrollgruppe.				
c Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.				
d Mittelwert aus Vosoritid-Arm minus Obs/Pbo- oder AchNH-Kontrollarm im Jahr 3 oder an Baseline (t-Test).				
e Mittelwert der Vosoritid-Gruppe minus Obs/Pbo- oder AchNH-Kontrollgruppe im Jahr 3 im Vergleich zu Baseline (t-Test).				
Für jeden Teilnehmer aus dem Vosoritid-Arm wurde die Differenz zwischen dem z-Score Körpergröße des Teilnehmers und dem durchschnittlichen z-Scores Körpergröße der Teilnehmer aus dem AchNH-Kontrollarm, die mit dem Teilnehmer gematcht wurden, im Jahr 3 bzw. zu Beginn der Studie berechnet.				
Die AchNH- und Obs/Pbo-Kontrollarme im dritten Jahr und zu Studienbeginn umfassen alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirksamkeitspopulation, die nach Geschlecht und Alter mit dem Geschlecht und Alter der Teilnehmer im Vosoritid-Arm im dritten Jahr bzw. zu Studienbeginn übereinstimmen.				
Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.3.2.1				

Die Querschnittsanalysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zu den 2 externen Kontrollen nach 3 Jahren für z-Score Körpergröße stimmten mit den Längsschnittanalysen überein. Die geschätzte mittlere (95% KI) Zunahme des z-Scores Körpergröße von Baseline bis zum Jahr 3 für die mit Vosoritid behandelte Gruppe im Vergleich zu den AchNH- und Beobachtungs-/Placebo-Kontrollgruppen betrug 0,80 SDS (0,48, 1,12) bzw. 0,55 SDS (0,17, 0,93) (Tabelle 4-169).

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline im Jahr 4 (Längsschnitt), ANCOVA, Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH ^a		111-206/208 versus Obs/Pbo	
	Vosoritide (N=8*)	AchNH (N=30)	Vosoritide (N=9)	Obs/Pbo (N=NA ^c)
Veränderung z-Score Körpergröße (durchschnittliche Statur) im Jahr 4^b gegenüber Baseline				
LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,83 (0,43; 1,23)	-0,45 (-0,66; -0,25)	NA ^d	NA ^d
Differenz der LS Mean (95% KI) ^c	1,29 (0,83; 1,74)		NA ^d	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		NA ^d	
<p>AchNH, Achondroplasie-Kontrollarm; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LS Mean, kleinstes quadratisches Mittel; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht verfügbar; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo; SD, Standardabweichung.</p> <p>a Der AchNH-Kontrollarm für die vergleichende Längsschnittanalyse im Jahr 4 umfasst alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirksamkeitspopulation, die nach Geschlecht, Alter im Monat, Körpergröße und z-Score Körpergröße mit dem Geschlecht, Alter, Körpergröße und z-Score Körpergröße zu Studienbeginn im Vosoritid-Arm übereinstimmen und bei denen mindestens eine Größenmessung $6 \pm 1,5$ Monate vor dem Studienbeginn und $48 \pm 1,5$ Monate nach dem Studienbeginn durchgeführt wurde.</p> <p>b Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.</p> <p>c Die Differenz ist Vosoritid minus AchNH-Kontrollarm oder Obs/Pbo-Kontrollarm, ermittelt anhand eines ANCOVA-Modells für die Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline. Das Modell umfasst Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Alter an Baseline und z-Score Körpergröße an Baseline (durchschnittliche Statur). Für die AchNH-Analysen wurde auch Baseline AGV einbezogen und anstelle des Geschlechts und des Alters an Baseline wurde die Matching-ID einbezogen.</p> <p>d Analyse nicht verfügbar aufgrund unzureichender Daten im Kontrollarm ($n \leq 5$).</p> <p>* Für einen Teilnehmer im Vosoritid-Arm gab es in der AchNH-Datenquelle keine Teilnehmer, die die Kriterien für das Matching und die Nachbeobachtung erfüllten, daher umfasste der Vosoritid-Arm nur 8 Teilnehmer.</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.4.1.1</p>				

Die Längsschnittanalyse Analyse der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zur ACH-NH-Kontrolle bestätigt den positiven Behandlungseffekt auf das Wachstum in dieser Altersgruppe (LS mittlerer 4-Jahres-Gewinn (95% KI) im z-Score der Körpergröße: 1,29 SDS (0,83, 1,74) (Tabelle 4-170)).

Tabelle 4-171: Ergebnisse für T-Test des z-Scores Körpergröße zwischen Jahr 4 und Baseline (Querschnittsuntersuchung): Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	111-206/208 versus AchNH (N=9) ^a	111-206/208 versus Obs/Pbo (N=9) ^a

	Baseline (N=444) ^b	Year 4 (N=254) ^b	Baseline (N=79) ^b	Year 4 (N=109) ^b
Unterschied z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Arm und Kontrollarm^c				
Mean (95% KI) ^d	0,56 (0,11; 1,01)	1,98 (1,13; 2,83)	0,58 (-0,04; 1,20)	1,68 (0,72; 2,63)
2-seitiger p-Wert	0,0203	0,0007	0,0640	0,0037
Mean (95% KI) ^e zwischen Baseline und Jahr 4	1,42 (0,91; 1,93)		1,10 (0,46; 1,74)	
2-seitiger p-Wert	0,0002		0,0042	
<p>AchNH, Achondroplasie-Kontrollarm; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; Obs/Pbo, Beobachtung/Placebo; SD, Standardabweichung. a N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Vosoritid-Gruppe. b N steht für die Anzahl der Teilnehmer in der Kontrollgruppe. c Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. d Mittelwert aus Vosoritid-Arm minus Obs/Pbo- oder AchNH-Kontrollarm im Jahr 3 oder an Baseline (t-Test). e Mittelwert der Vosoritid-Gruppe minus Obs/Pbo- oder AchNH-Kontrollgruppe im Jahr 3 im Vergleich zu Baseline (t-Test).</p> <p>Für jeden Teilnehmer aus dem Vosoritid-Arm wurde die Differenz zwischen dem z-Score Körpergröße des Teilnehmers und dem durchschnittlichen z-Score Körpergröße der Teilnehmer im AchNH-Kontrollarm, die mit dem Teilnehmer gematcht wurden, im Jahr 4 bzw. zu Beginn der Studie berechnet. Die AchNH- und Obs/Pbo-Kontrollarme im vierten Jahr und zu Studienbeginn umfassen alle Teilnehmer aus der AchNH-Wirksamkeitspopulation, die nach Geschlecht und Alter mit dem Geschlecht und Alter der Teilnehmer im Vosoritid-Arm im vierten Jahr bzw. zu Studienbeginn übereinstimmen.</p> <p>Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.4.2.1</p>				

Die Querschnittsanalysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer im Vergleich zu den 2 externen Kontrollen nach 4 Jahren stimmten mit den Ergebnissen der Längsschnittanalysen überein. Die geschätzte mittlere (95% KI) Zunahme des z-Scores Körpergröße von Baseline bis zum Jahr 4 für die Vosoritid-behandelte Gruppe im Vergleich zu den ACH-NH- und Beobachtungs-/Placebo-Kontrollgruppen war 1,42 SDS (0,91, 1,93) bzw. 1,10 SDS (0,46, 1,74) (Tabelle 4-171).

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Veränderung des z-Scores Körpergröße basierend auf unbehandelten Kindern mit ACH Längs- und Querschnittsuntersuchung: — Vergleich Vosoritid BMN 111-206/208 versus unbehandelte externe Kontrollen – Weitere Untersuchungen

	Longitudinal (ANCOVA)		Cross-Sectional (T-Test) Vosoritide ^a versus Obs/Pbo ^b	
	Vosoritide (N=34)	Obs/Pbo (N=72)	Baseline (N=33)	Year (N=33)
Jahr 1 LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,38 (0,28; 0,48)	0,05 (-0,02; 0,11)	0,18 (-0,19; 0,55) ^c	0,40 (0,06; 0,74) ^c

Differenz der LS Mean (95% KI) ^d	0,34 (0,21; 0,46) ^d		0,22 (-0,08; 0,51) ^e	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		0,1390	
Jahr 2	(N=30)	(N=55)	(N=30)	(N=30)
LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,58 (0,44; 0,72)	0,09 (-0,01; 0,20)	0,37 (0,02; 0,72) ^e	0,72 (0,28; 1,16) ^e
Differenz der LS Mean (95% KI) ^d	0,49 (0,32; 0,66) ^d		0,35 (0,04; 0,66) ^e	
2-seitiger p-Wert	<0,0001		0,0292	
Jahr 3	(N=22)	(N=21)	(N=22)	(N=22)
LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	0,80 (0,58; 1,03)	0,15 (-0,08; 0,38)	0,36 (-0,06; 0,78) ^e	0,91 (0,50; 1,31) ^e
Differenz der LS Mean (95% KI) ^d	0,65 (0,33; 0,98) ^d		0,54 (0,18; 0,91) ^e	
2-seitiger p-Wert	0,0003		0,0055	
Jahr 4	NA ^f	NA ^f	(N=9)	(N=9)
LS Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)	NA ^f	NA ^f	0,50 (0,01; 0,98) ^e	1,57 (0,72; 2,41) ^e
Differenz der LS Mean (95% KI) ^d	NA ^f		1,07 (0,50; 1,64) ^e	
2-seitiger p-Wert	NA ^f		0,0026	
ACH, Achondroplasia; ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; LS, Mittelwert; kleinstes quadratisches Mittel, Max; Maximum, Min; Minimum, Obs/Pbo; Beobachtung/Placebo, SD; Standardabweichung. ^a Der Vosoritid-Arm für die vergleichende Querschnittsanalyse umfasst alle Teilnehmer der Studie 111-206/208 mit einem Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten zu Beginn der Vosoritid-Behandlung und mit mindestens X (1, 2, 3 oder 4) Jahren Gesamtbeobachtungszeit unter Vosoritid. Nur Teilnehmer mit einem z-Score Körpergröße sowohl zu Studienbeginn als auch bei der Nachbeobachtung wurden in die Analyse einbezogen. ^b Der Obs/Pbo-Kontrollarm für das Jahr X (1, 2, 3 oder 4) umfasst alle Teilnehmer aus der Obs/Pbo-Wirkungspopulation mit Ausnahme der Teilnehmer aus dem Vosoritid-Arm, die nach Geschlecht und Alter mit dem Geschlecht und Alter im Jahr X (1, 2, 3 oder 4) der Teilnehmer im Vosoritid-Arm übereinstimmen. ^c Mittelwert ist Vosoritid-Arm minus Obs/Pbo-Kontrollarm im Jahr X (1, 2, 3 oder 4) oder Baseline aus dem t-Test. ^d Die Differenz ist Vosoritid minus Obs/Pbo-Kontrollgruppe, ermittelt anhand eines ANCOVA-Modells für die Veränderung des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline. Das Modell umfasst die Behandlung, das Geschlecht, Altersstratum, Alter an Baseline, und z-Score Körpergröße an Baseline (Kinder mit Kleinwuchs). ^e Mittelwert ist Vosoritid-Arm minus Obs/Pbo-Arm im Jahr X (1, 2, 3 oder 4) im Vergleich zu Baseline aus dem t-Test. ^f Analyse nicht verfügbar aufgrund unzureichender Daten im Kontrollarm ($n \leq 5$). z-Scores wurden unter Verwendung aktualisierter alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Mittelwert und SD) für kleinwüchsige Kinder nach Hoover-Fong 2021 abgeleitet[137]. Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-208, Datenschnitt 19. Dezember 2022, Tabelle 5.2.5.1.1				

In Tabelle 4-164 bis Tabelle 4-171 wurde z-Score Körpergröße auf Basis von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. In einer zusätzlichen Analyse wurden die z-Scores Körpergröße im Vergleich zu unbehandelten Kindern mit ACH unter Verwendung der Referenzbereiche aus der ACH-NH-Datenquelle (Hoover-Fong

2021[137]) für die Placebo/Vosoritid-Gruppe ermittelt. Ein Vergleich mit der ACH-NH-Kontrolle wurde nicht durchgeführt, da die gleichen Daten für die unbehandelte ACH-Referenz verwendet werden.

Die bisher erwiesene Verbesserung des z-Scores Körpergröße im Laufe der Zeit konnte auch bei der Verwendung dieser Referenzdaten durch eine vergleichende Analyse gegenüber der Beobachtungs-/Placebo-Kontrolle in den Jahren 1, 2 und 3 mittels Längsschnittanalyse und in den Jahren 1, 2, 3 und 4 mit Hilfe von Querschnittsanalysen (Tabelle 4-172) gezeigt werden. Für die Längsschnittanalyse waren im Jahr 4 nicht genügend Daten verfügbar. In der Längsschnittanalyse von Jahr 1 bis 3 gab es eine Zunahme der geschätzten mittleren (95% KI) Unterschiede in den z-Scores Körpergröße: Jahr 1: 0,34 SDS (0,21, 0,46); Jahr 2: 0,49 SDS (0,32, 0,66); und Jahr 3: 0,65 SDS (0,33, 0,98). In der Querschnittsanalyse von Jahr 1 bis 4 gab es eine Zunahme der geschätzten mittleren (95% KI) Unterschiede in den z-Scores Körpergröße: Jahr 1: 0,22 SDS (-0,08, 0,51); Jahr 2: 0,35 SDS (0,04, 0,66); Jahr 3: 0,54 SDS (0,18, 0,91), und Jahr 4 1,07 SDS (0,50, 1.64) (Tabelle 4-172).

Zusammenfassend lässt sich aus der Gesamtheit der Daten feststellen, dass die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Dezember 2022 verfügbaren Daten, unabhängig von der Kontrollgruppe, die Ergebnisse eines konsistenten Behandlungseffekts von Vosoritid auf das Wachstum und Aufrechterhaltung dieses Effekts über 4 Jahre der Nachbeobachtung bestätigen, ohne Hinweise auf eine Tachyphylaxie.

4.3.2.3.3.1.3 Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-173: Operationalisierung von Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	<p>Der Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment folgt derselben Operationalisierung wie in der Studie BMN 111-301.</p> <p>Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment wurde bei jedem Besuch wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm) – Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment wurde zu folgenden vordefinierten Zeitfenstern aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-301 und BMN 111-302 und bis zu 45 Tagen nach der letzten Dosis (im Falle des Absetzens des Studienmedikaments) evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline • Woche 26 • Woche 52 • Woche 78 (und alle 26 Wochen danach) <p>Die Resultate wurden mittels deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, 25. Perzentil, 75. Perzentil, Minimum und Maximum) zusammengefasst</p>

	<p>und nach Behandlungsgruppen (plc/vos und vos/vos) und insgesamt dargestellt. Die Änderung von Baseline (definiert als die letzte Messung vor der ersten Vosoritid-Dosis) wurden ebenso zusammengefasst, mit dem Zusatz von 95%-Konfidenzgrenzen für den Mittelwert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> <p>Weiterhin wurde für den Endpunkt ein Vergleich der Vosoritid-Behandlung (52 Wochen BMN 111-301 + 52 Wochen 302) mit einer Längsschnittbeobachtung über 2 Jahre bei unbehandelten Kindern unter Verwendung von prospektiv erhobenen 1-Jahres-Beobachtungsdaten der Studie BMN 111-901 ergänzt durch 52 Wochen Placebo-Behandlung in BMN 111-301.</p>
BMN 111-202	<p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment gehört zu dem sekundären Endpunkt "Körperproportionsverhältnisse" und wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Die Veränderung wurden im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt. Anthropometrische Messungen wurden über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten erhoben, um Genauigkeit und Konsistenz vor der Teilnahme an BMN 111-202 sicherzustellen. Es wurden standardisierte Messgeräte und detaillierte Messtechniken verwendet. Die Wachstumsmessungen wurden jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messbeurteilung, einschließlich der Beurteilung der Screening-Messungen) von einem Studienmitarbeiter erhoben, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die von einem Vertreter von BioMarin geschult wurde.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde an Baseline bestimmt und nach 183 Tagen (6-monats Zeitraum), sowie (im Verlauf der 18-monatigen Verlängerungsphase) nach 12, 18 und 24 Monaten.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeitspopulation.</p>
BMN 111-205	<p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment gehört zu dem sekundären Endpunkt "Körperproportionsverhältnisse" und wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$ <p>Die Veränderung wurden im Rahmen der anthropometrischen Messungen ermittelt. Die Wachstumsmessungen wurden jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit (± 2 Stunden um den Zeitpunkt der ersten Messbeurteilung, einschließlich der Beurteilung der Screening-Messungen) von einem Studienmitarbeiter erhoben, vorzugsweise von derselben Person während der gesamten Studie, die von einem Vertreter von BioMarin geschult wurde. Die Wachstumsparameter wurden bei jeder Bewertung 2-mal gemessen, der Mittelwert dieser Messungen wurde für die Zusammenfassungen und Analysen verwendet.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde an Baseline bestimmt, sowie nach 48 und 60 Monaten.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p>
BMN 111-208	<p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment gehört zu dem sekundären Endpunkt „Körperproportionen bzw. Verhältnisse der Extremitäten“ und wurde wie folgt berechnet:</p> $\text{Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment} = \frac{\text{Sitzhöhe (cm)}}{\text{Stehhöhe (cm)} - \text{Sitzhöhe (cm)}}$

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment = ----- Stehhöhe (cm) – Sitzhöhe (cm)
<p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten, das Verhältnis von Oberkörperlänge zu Körpergröße und ihre Veränderungen gegenüber Baseline wurden zusammengefasst und dargestellt.</p> <p>Wenn weder die Stehhöhe noch die Sitzhöhe verfügbar war, wurde die Scheitel-Steiß-Länge / (Körperlänge - Scheitel-Steiß-Länge) verwendet.</p> <p>Das für alle Besuche ermittelte Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment wird in die Datenlisten einschliesslich der Daten von 111-901 und 111-206 aufgenommen.</p> <p>Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment wurde an Baseline bestimmt, und darauffolgend alle 26 Wochen bis einschließlich Woche 312, danach alle 52 Wochen ab der Studie BMN 111-208. Dabei wurden für die Wachstumsmaße die absoluten Werte und ihre Veränderung zu Baseline zusammengefasst und dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-208 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „Verhältnis Ober- zu Unterkörper“ als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Tabelle 4-174: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-302 im Laufe der Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Baseline			
n	61	58	119
Mean (SD)	1,98 (0,18)	1,98 (0,20)	1,98 (0,19)
Median	1,96	2,01	1,99
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3	1,3; 2,4
Woche 26 der Behandlung			
n	49	58	107
Mean (SD)	1,94 (0,19)	1,94 (0,21)	1,94 (0,20)
Median	1,92	1,96	1,95
Min; Max	1,6; 2,5	1,3; 2,3	1,3; 2,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	49	58	107
Mean (SD)	-0,04 (0,09)	-0,04 (0,09)	-0,04 (0,09)
Median	-0,03	-0,05	-0,04
Min; Max	-0,5; 0,1	-0,4; 0,2	-0,5; 0,2
95% KI	-0,07; -0,02	-0,06; -0,01	-0,06; -0,02
Woche 52 der Behandlung			
n	46	58	104
Mean (SD)	1,95 (0,17)	1,95 (0,20)	1,95 (0,19)
Median	1,95	1,97	1,96
Min; Max	1,6; 2,3	1,3; 2,3	1,3; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	46	58	104
Mean (SD)	-0,03 (0,08)	-0,03 (0,11)	-0,03 (0,10)
Median	-0,02	-0,04	-0,03
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,2; 0,6	-0,4; 0,6
95% KI	-0,05; -0,01	-0,06; 0,00	-0,05; -0,01
Woche 78 der Behandlung			
n	48	46	94
Mean (SD)	1,91 (0,18)	1,91 (0,21)	1,91 (0,19)
Median	1,89	1,93	1,90
Min; Max	1,6; 2,2	1,3; 2,3	1,3; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	48	46	94
Mean (SD)	-0,06 (0,10)	-0,06 (0,08)	-0,06 (0,09)
Median	-0,05	-0,05	-0,05
Min; Max	-0,5; 0,1	-0,2; 0,2	-0,5; 0,2
95% KI	-0,09; -0,03	-0,08; -0,03	-0,08; -0,04
Woche 104 der Behandlung			
n	56	43	99
Mean (SD)	1,93 (0,22)	1,87 (0,21)	1,91 (0,21)
Median	1,91	1,88	1,88
Min; Max	1,6; 2,6	1,3; 2,3	1,3; 2,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			
n	56	43	99
Mean (SD)	-0,05 (0,12)	-0,09 (0,11)	-0,07 (0,12)
Median	-0,04	-0,10	-0,06
Min; Max	-0,4; 0,4	-0,3; 0,1	-0,4; 0,4
95% KI	-0,08; -0,02	-0,12; -0,06	-0,09; -0,04
Woche 130 der Behandlung			
n	41	46	87

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	1,99 (0,60)	1,86 (0,18)	1,92 (0,44)
Median	1,76; 2,03	1,79; 1,95	1,77; 1,98
Min; Max	1,6; 5,6	1,3; 2,3	1,3; 5,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	41	46	87
Mean (SD)	0,02 (0,64)	-0,12 (0,13)	-0,06 (0,45)
Median	-0,08	-0,11	-0,09
Min; Max	-0,4; 4,0	-0,4; 0,1	-0,4; 4,0
95% KI	-0,19; 0,22	-0,16; -0,08	-0,15; 0,04
Woche 156 der Behandlung			
n	3	49	52
Mean (SD)	1,90 (0,19)	2,28 (2,86)	2,25 (2,78)
Median	1,98	1,89	1,90
Min; Max	1,7; 2,0	1,3; 21,8	1,3; 21,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a			
n	3	49	52
Mean (SD)	-0,12 (0,20)	0,29 (2,87)	0,27 (2,79)
Median	-0,14	-0,11	-0,12
Min; Max	-0,3; 0,1	-0,4; 20,0	-0,4; 20,0
95% KI	-0,61; 0,38	-0,53; 1,12	-0,51; 1,04
Woche 182 der Behandlung			
n	3	34	37
Mean (SD)	1,89 (0,17)	1,85 (0,22)	1,85 (0,22)
Median	1,82	1,81	1,82
Min; Max	1,8; 2,1	1,5; 2,7	1,5; 2,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182^a			
n	3	34	37
Mean (SD)	-0,06 (0,22)	-0,13 (0,21)	-0,12 (0,21)
Median	-0,02	-0,13	-0,12
Min; Max	-0,3; 0,1	-0,4; 0,8	-0,4; 0,8
95% KI	-0,61; 0,49	-0,20; -0,06	-0,19; -0,05
Woche 208 der Behandlung			
n	1	7	8
Mean (SD)	1,90 (NA)	1,77 (0,13)	1,79 (0,12)
Median	1,90	1,74	1,80
Min; Max	1,9; 1,9	1,6; 1,9	1,6; 1,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 208^a			
n	1	7	8
Mean (SD)	-0,22 (NA)	-0,21 (0,21)	-0,21 (0,19)
Median	-0,22	-0,24	-0,23
Min; Max	-0,2; -0,2	-0,5; 0,1	-0,5; 0,1
95% KI	NA; NA	-0,40; -0,02	-0,37; -0,05
Woche 234 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	1,72 (NA)	1,72 (NA)
Median	NA	1,72	1,72
Min; Max	NA; NA	1,7; 1,7	1,7; 1,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 234^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	-0,16 (NA)	-0,16 (NA)
Median	NA	-0,16	-0,16

Min; Max	NA; NA	-0,2; -0,2	-0,2; -0,2
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA
Woche 260 der Behandlung			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	1,68 (NA)	1,68 (NA)
Median	NA	1,68	1,68
Min; Max	NA; NA	1,7; 1,7	1,7; 1,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 260^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	-0,21 (NA)	-0,21 (NA)
Median	NA	-0,21	-0,21
Min; Max	NA; NA	-0,2; -0,2	-0,2; -0,2
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA

KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; plc, Placebo; vos, Vosoritid; SD, Standardabweichung [standard deviation].
^aDie Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Ein Proband beendete den Besuch in Woche 182 und berichtete über ein mittleres Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten von 1,70 (Veränderung gegenüber Baseline von -0,19).
 Quelle: Efficacy Update Report 111-302 Datenschnitt 25. Februar 2022; Tabelle 4.4.1; Tabelle 14.2.5.1

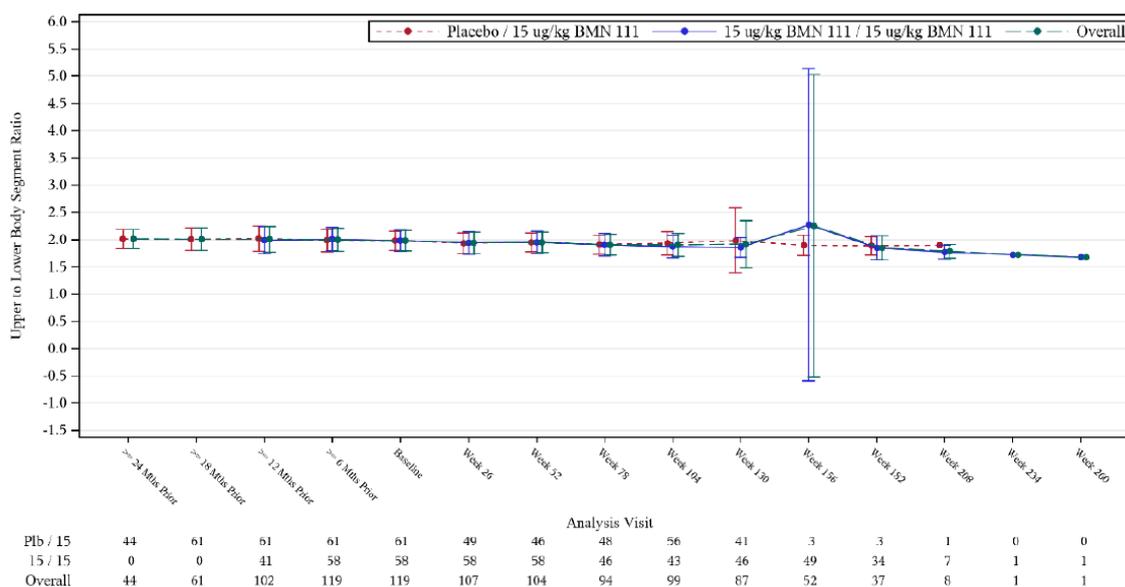


Abbildung 4-30: Mittleres (\pm SD) Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

SD, Standardabweichung [standard deviation].

Als Baseline wurde der letzte Messwert vor der ersten Vosoritid-Dosis definiert. Bei vos/vos-Teilnehmern war Baseline daher gleich wie bei BMN 111-301. Bei plc/vos-Teilnehmern wurde Baseline unmittelbar vor BMN 111-302 ermittelt.

Quelle: Efficacy Update Report 111-302 Datenschnitt 25. Februar 2022; Abbildung 4.4.1; Abbildung 14.2.3.1A

Insgesamt war die Verbesserung des Wachstums bei beiden Behandlungsgruppen nicht mit einer Verschlechterung des Verhältnisses von oberem und zu unterem Körpersegment im Laufe der Zeit verbunden. Es zeigte sich ein schwach positiver Trend bis zur Behandlungsdauer von 3,5 Jahre

In der vos/vos-Gruppe war Baseline 1,98 [0,20] und veränderte sich um -0,03 (0,11) nach 52 Wochen Behandlung (n=58), -0,09 (0,11) nach 104 Wochen Behandlung (n=43) und -0,13 (0,21) nach 182 Wochen Behandlung (n=34) gegenüber Baseline.

In Woche 104 (n=43) gibt es einen fehlerhaften Datenpunkt, der sich auf den Mittelwert auswirkt und daher gibt die mediane Veränderung von -0,11 (n=49) die Veränderung gegenüber Baseline zu diesem Zeitpunkt genauer wieder.

In der plc/vos-Gruppe betrug das mittlere (SD) Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment 1,98 (0,18) bei Studienbeginn (n=61) und veränderte sich um -0,03 (0,08) gegenüber Baseline nach 52 Wochen (n=46) und -0,05 (0,12) nach 104 Wochen (n=56) Behandlung mit Vosoritid. Die Verbesserung entsprach der in der vos/vos-Gruppe beobachteten Wirkung. Bei den Teilnehmern, die noch weiter Vosoritid erhielten, blieb der Effekt mit einer Veränderung gegenüber Baseline von +0,02 (0,64) in Woche 130 erhalten (n=41).

Unterstützende Vergleichsanalysen: 2-Jahres-Analysen von BMN 111-901/BMN 111-301/BMN 111-302[120]

Die Methodik dieser Analysen für den Endpunkt z-Score Körpergröße ist unter 4.3.2.3.3.1.1 (Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit) dargestellt.

Die Daten des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment zeigen einen Trend zu einer Verbesserung der Körperproportionen im Vosoritid-Arm bis zum Jahr 2 im Vergleich zu den Probanden im Placebo-Arm (Jahr 1 LS Mean Differenz: -0,01 [95% KI -0,06; 0,03, p = 0,6203] und Jahr 2 LS Mean Differenz: -0,05 [95% KI 0,09, 0,01, p = 0,0214] zu Gunsten von Vosoritid (Tabelle 4-175 und Tabelle 4-176). Es gab keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment.

Die unterstützenden vergleichenden Analysen mit Imputation, in denen der Behandlungseffekt im ersten Jahr mit dem im zweiten Jahr verglichen wurde, zeigten keinen Unterschied (LS Mean Differenz für die Veränderung von Baseline in Studie BMN 111-302 bis Woche 52 war -0,01 [95% KI: -0,05; 0,02; mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,4003]; Tabelle 4-177.). Die Ergebnisse der Analyse der Studienabsolventen (basierend auf FAS) waren vergleichbar (Tabelle 4-178).

Tabelle 4-175: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Monat 12 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24)

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38)	BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=45)
Baseline		
n	38	45
Mean (SD)	2,00 (0,16)	1,97 (0,20)
Median	2,01	2,01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

25.; 75. Perzentil	1,91; 2,12	1,89; 2,10
Min; Max	1,5; 2,4	1,3; 2,2
Monat 12		
n	38	45
Mean (SD)	1,97 (0,17)	1,94 (0,21)
Median	1,98	1,96
25.; 75. Perzentil	1,89; 2,07	1,84; 2,06
Min; Max	1,5; 2,4	1,3; 2,3
Änderung zu Baseline		
n	38	45
Mean (SD)	-0,03 (0,10)	-0,03 (0,12)
Median	-0,02	-0,05
25.; 75. Perzentil	-0,08; 0,01	-0,10; 0,00
Min; Max	-0,4; 0,3	-0,2; 0,6
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,01 (-0,06; 0,04)	-0,03 (-0,07; 0,02)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a		-0,01 (-0,06; 0,04)
P-Wert		0,6755
Datenschnittpunkt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinster quadratischer Mittelwert; SD, Standardabweichung. ^a Differenz ist 15 ug/kg Vosoritid minus Placebo. ^b Zweiseitiger p-Wert. Fehlende Werte in Monat 12 wurden nicht korrigiert. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Geschlecht*Baseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline-Alter, Baseline z-Score Körpergröße (Kinder mit durchschnittlicher Statur) und Baseline-Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Randomisierte Probanden aus den Studien BMN 111-301, mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten (Sitz- und Stehhöhe) zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo/Vorbehandlung (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) werden eingeschlossen. Beurteilungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht enthalten, daher sind keine Beurteilungen für diesen Probanden enthalten. Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.2.1.12b		

Tabelle 4-176: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, im Monat 24 (FAS, 24-Monats-Randomisierte Gruppe, mit einem Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment in Monat 24)

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	BMN 111-901/BMN 111-301 Placebo (N=38)	BMN 111-301/BMN 111-302 15 ug/kg Vosoritid (N=45)
Baseline		
n	38	45
Mean (SD)	2,00 (0,16)	1,97 (0,20)
Median	2,01	2,01
25.; 75. Perzentil	1,91; 2,12	1,89; 2,10
Min; Max	1,5; 2,4	1,3; 2,2
Monat 24		
n	38	45
Mean (SD)	1,95 (0,15)	1,88 (0,21)
Median	1,96	1,88

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

25.; 75. Perzentil	1,88; 2,07	1,79; 2,01
Min; Max	1,6; 2,2	1,3; 2,3
Änderung zu Baseline		
n	38	45
Mean (SD)	-0,05 (0,09)	-0,09 (0,11)
Median	-0,04	-0,10
25.; 75. Perzentil	-0,08; 0,01	-0,17; -0,02
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,3; 0,1
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,02 (-0,07; 0,02)	-0,07 (-0,11; -0,04)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a		-0,05 (-0,09; -0,01)
p-Wert		0,0214
<p>Datenschnittpunkt: BMN 111-301 02NOV2020, BMN 111-901 07SEP2020. KI, Konfidenzintervall; LS Mittelwert; kleinster quadratischer Mittelwert; SD, Standardabweichung. ^a Differenz ist 15 ug/kg Vosoritid 111 minus Placebo. ^b Zweiseitiger p-Wert. Fehlende Werte in Monat 24 wurden nicht korrigiert. LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt. Zu den Modelltermen gehörten Geschlecht*Basseline-Tanner-Stadium, Behandlung, Baseline-Alter, Baseline z-Score Körpergröße (Kinder mit durchschnittlicher Statur) und Baseline-Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. Die z-Scores wurden aus alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwert und SD) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention abgeleitet. Randomisierte Probanden aus den Studien BMN 111-301, mit mindestens 24 Monaten Wirksamkeitsdaten (Sitz- und Stehhöhe) zu Vosoritid (Studien BMN 111-301/BMN 111-302) oder Placebo/Vorbehandlung (Studien BMN 111-301/BMN 111-901) werden eingeschlossen. Beurteilungen am oder nach dem Datum einer Gliedmaßenverlängerung oder Wachstumstherapie sind nicht enthalten, daher sind keine Beurteilungen für diesen Probanden enthalten. Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.2.1.32b</p>		

Tabelle 4-177: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline, mit Imputation, BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS) (Studie BMN 111-301)

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegmenten	Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=61)	15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=60)
Baseline in BMN 111-302		
n	61	60
Mean (SD)	1,98 (0,18)	1,95 (0,20)
Median	1,96	1,97
25.; 75. Perzentil	1,86; 2,10	1,86; 2,07
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3
Woche 52 in BMN 111-302		
n	61	60
Mean (SD)	1,95 (0,18)	1,90 (0,21)
Median	1,95	1,88
25.; 75. Perzentil	1,80; 2,07	1,80; 2,02
Min; Max	1,6; 2,4	1,3; 2,3
Änderung zu Baseline		
n	61	60
Mean (SD)	-0,03 (0,08)	-0,05 (0,12)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	-0,02	-0,04
25.; 75. Perzentil	-0,06; 0,02	-0,12; 0,01
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,7; 0,2
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,04 (-0,07; -0,01)	-0,05 (-0,08; -0,02)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a		-0,01 (-0,05; 0,02)
P-Wert		0,4003

^a Die Differenz ist 15ug/kg Vosoritid / 15ug/kg Vosoritid minus Placebo / 15ug/kg Vosoritid.

^b Zweiseitiger p-Wert.

Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302.

LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV, BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße und BMN 111-301 Baseline Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen werden imputiert.

Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.3.14

Tabelle 4-178: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Analyse der Kovarianz, in Woche 52 in Studie BMN 111-302, unter Verwendung von BMN 111-302 Baseline mit BMN 111-301 Baseline Kovariaten (FAS, Probanden mit einer Bewertung der Steh- und Sitzhöhe in Woche 52 in BMN 111-302)

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegmenten	Placebo / 15 ug/kg Vosoritid (N=47)	15 ug/kg Vosoritid / 15 ug/kg Vosoritid (N=45)
Baseline in BMN 111-302		
n	47	45
Mean (SD)	1,98 (0,17)	1,94 (0,21)
Median	1,96	1,96
25.; 75. Perzentil	1,86; 2,11	1,84; 2,06
Min; Max	1,6; 2,3	1,3; 2,3
Woche 52 in BMN 111-302		
n	47	45
Mean (SD)	1,95 (0,17)	1,88 (0,21)
Median	1,95	1,88
25.; 75. Perzentil	1,80; 2,07	1,79; 2,01
Min; Max	1,6; 2,3	1,3; 2,3
Änderung zu Baseline		
n	47	45
Mean (SD)	-0,03 (0,08)	-0,06 (0,13)
Median	-0,02	-0,04
25.; 75. Perzentil	-0,07; 0,02	-0,10; 0,00
Min; Max	-0,4; 0,1	-0,7; 0,2
LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI)	-0,04 (-0,08; -0,01)	-0,06 (-0,10; -0,03)
Differenz der LS Mean Änderung zu Baseline (95% KI) ^a		-0,02 (-0,06; 0,02)
P-Wert		0,2519

^a Die Differenz ist 15µg/kg Vosoritid / 15µg/kg Vosoritid minus Placebo / 15µg/kg Vosoritid.

^b Zweiseitiger p-Wert.

Baseline ist definiert als die letzte Beurteilung vor der ersten Dosis des aktiven Studienmedikaments (d. h. Vosoritid) in BMN 111-302.
 LS Mean und die Differenz der LS Mean wurden aus einem Kovarianzanalyse-Modell gewonnen. Zu den Modelltermen gehörten Stratum, definiert durch BMN 111-301 Geschlecht und Tanner-Stadium, Behandlung, BMN 111-301 Baseline-Alter, BMN 111-301 Baseline-AGV, BMN 111-301 Baseline z-Score Körpergröße und BMN 111-301 Baseline Ober- zu Unterkörpersegment. Fehlende Bewertungen werden nicht imputiert.
 Quelle: BMN 111-205_302_Efficacy Update Report_Durability of Vos Tx effect vom 17. März 2021, Tabelle 14.2.3.12

Studie BMN 111-202 und BMN 111-205

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, über die gesamte Zeit der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Kohorten 1, 2, 3 und 4 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8)	Insgesamt (N = 30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	2,12 (0,08)	2,05 (0,17)	1,91 (0,23)	1,96 (0,18)	1,99 (0,19)
Median	2,12	2,02	1,98	1,89	2,02
Min; Max	2,0; 2,2	1,8; 2,4	1,4; 2,2	1,8; 2,2	1,4; 2,4
Monat 6					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	2,08 (0,08)	2,04 (0,21)	1,89 (0,21)	1,93 (0,13)	1,97 (0,18)
Median	2,08	2,00	1,95	1,92	1,99
Min; Max	2,0; 2,2	1,8; 2,4	1,5; 2,1	1,8; 2,1	1,5; 2,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 6^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,04 (0,05)	-0,01 (0,04)	-0,02 (0,04)	-0,03 (0,08)	-0,03 (0,05)
Median	-0,03	-0,03	-0,01	-0,03	-0,03
Min; Max	-0,1; 0,0	0,0; 0,1	-0,1; 0,0	-0,2; 0,1	-0,2; 0,1
95% KI	-0,09; 0,02	-0,06; 0,03	-0,05; 0,00	-0,10; 0,04	-0,05; -0,01
Monat 12					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	2,03 (0,09)	2,04 (0,18)	1,88 (0,22)	1,91 (0,16)	1,95 (0,18)
Median	2,06	2,02	1,92	1,92	1,96
Min; Max	1,9; 2,1	1,8; 2,4	1,4; 2,1	1,7; 2,2	1,4; 2,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,09 (0,07)	-0,01 (0,03)	-0,03 (0,04)	-0,05 (0,08)	-0,04 (0,06)
Median	-0,10	0,00	-0,03	-0,03	-0,03
Min; Max	-0,2; 0,0	-0,1; 0,0	-0,1; 0,1	-0,2; 0,1	-0,2; 0,1
95% KI	-0,16; -0,02	-0,04; 0,02	-0,06; 0,00	-0,12; 0,01	-0,07; -0,02
Monat 18					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	2,02 (0,08)	1,98 (0,12)	1,87 (0,24)	1,87 (0,13)	1,92 (0,17)
Median	2,04	1,98	1,92	1,88	1,94
Min; Max	1,9; 2,1	1,8; 2,2	1,4; 2,2	1,7; 2,1	1,4; 2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 18^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,10 (0,06)	-0,07 (0,07)	-0,04 (0,06)	-0,09 (0,09)	-0,07 (0,07)
Median	-0,11	-0,05	-0,04	-0,07	-0,06
Min; Max	-0,2; 0,0	-0,2; 0,0	-0,1; 0,1	-0,3; 0,0	-0,3; 0,1
95% KI	-0,17; -0,04	-0,14; 0,00	-0,08; 0,00	-0,17; -0,02	-0,10; -0,04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Monat 24					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	2,01 (0,09)	1,96 (0,10)	1,84 (0,21)	1,84 (0,13)	1,90 (0,16)
Median	2,02	1,96	1,88	1,85	1,92
Min; Max	1,9; 2,1	1,8; 2,1	1,4; 2,1	1,6; 2,1	1,4; 2,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24^a					
n	6	5	10	8	29
Mean (SD)	-0,11 (0,05)	-0,03 (0,07)	-0,07 (0,05)	-0,12 (0,11)	-0,08 (0,08)
Median	-0,11	-0,06	-0,05	-0,13	-0,08
Min; Max	-0,2; 0,0	-0,1; 0,1	-0,1; 0,0	-0,3; 0,0	-0,3; 0,1
95% KI	-0,17; -0,06	-0,11; 0,06	-0,10; -0,03	-0,21; -0,03	-0,11; -0,06
Monat 30					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	2,00 (0,07)	1,89 (0,13)	1,84 (0,23)	1,83 (0,17)	1,88 (0,18)
Median	2,03	1,88	1,86	1,79	1,90
Min; Max	1,9; 2,1	1,7; 2,1	1,4; 2,1	1,6; 2,2	1,4; 2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 30^a					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	-0,12 (0,07)	-0,16 (0,09)	-0,08 (0,05)	-0,13 (0,07)	-0,12 (0,07)
Median	-0,10	-0,16	-0,06	-0,11	-0,11
Min; Max	-0,2; 0,0	-0,3; 0,0	-0,2; 0,0	-0,3; -0,1	-0,3; 0,0
95% KI	-0,19; -0,04	-0,25; -0,06	-0,11; -0,04	-0,19; -0,08	-0,14; -0,09
Monat 36					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	1,99 (0,08)	1,93 (0,11)	1,87 (0,21)	1,80 (0,14)	1,88 (0,16)
Median	2,00	1,89	1,89	1,80	1,89
Min; Max	1,9; 2,1	1,8; 2,1	1,4; 2,1	1,6; 2,1	1,4; 2,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	-0,13 (0,08)	-0,13 (0,11)	-0,08 (0,06)	-0,16 (0,10)	-0,12 (0,09)
Median	-0,14	-0,14	-0,05	-0,16	-0,13
Min; Max	-0,2; 0,0	-0,3; 0,0	-0,2; 0,0	-0,4; -0,1	-0,4; 0,0
95% KI	-0,22; -0,04	-0,24; -0,01	-0,12; -0,03	-0,25; -0,08	-0,16; -0,09
Monat 42					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	1,97 (0,07)	1,93 (0,17)	1,92 (0,17)	1,79 (0,17)	1,90 (0,16)
Median	1,97	1,87	1,88	1,82	1,89
Min; Max	1,9; 2,1	1,8; 2,2	1,7; 2,3	1,6; 2,1	1,6; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 42^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	-0,15 (0,08)	-0,13 (0,11)	-0,02 (0,14)	-0,17 (0,09)	-0,11 (0,12)
Median	-0,16	-0,16	-0,06	-0,17	-0,16
Min; Max	-0,2; 0,0	-0,3; 0,0	-0,2; 0,3	-0,3; 0,0	-0,3; 0,3
95% KI	-0,23; -0,06	-0,24; -0,02	-0,13; 0,08	-0,24; -0,10	-0,16; -0,07
Monat 48					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	1,98 (0,09)	1,86 (0,16)	1,85 (0,25)	1,76 (0,17)	1,85 (0,19)
Median	2,01	1,86	1,84	1,77	1,85
Min; Max	1,8; 2,1	1,6; 2,1	1,3; 2,2	1,5; 2,0	1,3; 2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 48^a					
n	6	6	9	8	29
Mean (SD)	-0,14 (0,11)	-0,19 (0,17)	-0,09 (0,10)	-0,20 (0,08)	-0,15 (0,12)
Median	-0,14	-0,18	-0,08	-0,20	-0,15
Min; Max	-0,3; 0,0	-0,4; 0,1	-0,3; 0,1	-0,3; 0,0	-0,4; 0,1
95% KI	-0,26; -0,02	-0,37; -0,02	-0,17; -0,02	-0,27; -0,13	-0,20; -0,11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Monat 54					
n	5	6	9	4	24
Mean (SD)	1,99 (0,10)	1,86 (0,12)	1,83 (0,25)	1,63 (0,13)	1,84 (0,20)
Median	1,99	1,82	1,86	1,67	1,85
Min; Max	1,9; 2,1	1,7; 2,0	1,3; 2,2	1,5; 1,7	1,3; 2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 54^a					
n	5	6	9	4	24
Mean (SD)	-0,12 (0,11)	-0,19 (0,11)	-0,11 (0,08)	-0,21 (0,09)	-0,15 (0,10)
Median	-0,09	-0,21	-0,13	-0,19	-0,15
Min; Max	-0,3; 0,0	-0,3; 0,0	-0,2; 0,1	-0,3; -0,1	-0,3; 0,1
95% KI	-0,26; 0,02	-0,31; -0,07	-0,17; -0,05	-0,36; -0,07	-0,19; -0,11
Monat 60					
n	4	6	9	4	23
Mean (SD)	2,00 (0,08)	1,88 (0,13)	1,82 (0,26)	1,84 (0,11)	1,87 (0,19)
Median	2,00	1,83	1,83	1,86	1,86
Min; Max	1,9; 2,1	1,8; 2,1	1,3; 2,2	1,7; 1,9	1,3; 2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 60^a					
n	4	6	9	4	23
Mean (SD)	-0,15 (0,08)	-0,18 (0,14)	-0,12 (0,10)	-0,26 (0,06)	-0,16 (0,11)
Median	-0,15	-0,18	-0,11	-0,26	-0,19
Min; Max	-0,2; -0,1	-0,4; 0,0	-0,3; 0,1	-0,3; -0,2	-0,4; 0,1
95% KI	-0,28; -0,01	-0,32; -0,03	-0,20; -0,04	-0,36; -0,17	-0,21; -0,12
Monat 66					
n	4	5	3	6	18
Mean (SD)	2,01 (0,09)	1,84 (0,12)	1,86 (0,13)	1,74 (0,19)	1,85 (0,17)
Median	1,99	1,81	1,84	1,79	1,83
Min; Max	1,9; 2,1	1,7; 2,0	1,7; 2,0	1,5; 2,0	1,5; 2,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	5	3	6	18
Mean (SD)	-0,14 (0,09)	-0,22 (0,14)	-0,16 (0,07)	-0,25 (0,12)	-0,20 (0,11)
Median	-0,15	-0,28	-0,19	-0,24	-0,22
Min; Max	-0,2; 0,0	-0,4; 0,0	-0,2; -0,1	-0,4; -0,1	-0,4; 0,0
95% KI	-0,28; 0,00	-0,39; -0,05	-0,35; 0,02	-0,38; -0,12	-0,26; -0,15
Monat 72					
n	2	1	6	7	16
Mean (SD)	2,10 (0,08)	1,83 (NA)	1,84 (0,14)	1,68 (0,28)	1,80 (0,24)
Median	2,10	1,83	1,82	1,74	1,80
Min; Max	2,0; 2,2	1,8; 1,8	1,6; 2,0	1,1; 2,0	1,1; 2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 72^a					
n	2	1	6	7	16
Mean (SD)	-0,03 (0,05)	-0,54 (NA)	-0,16 (0,07)	-0,30 (0,20)	-0,23 (0,18)
Median	-0,03	-0,54	-0,16	-0,23	-0,19
Min; Max	-0,1; 0,0	-0,5; -0,5	-0,3; -0,1	-0,7; -0,1	-0,7; 0,0
95% KI	-0,47; 0,40	NA; NA	-0,24; -0,08	-0,49; -0,12	-0,33; -0,13
Monat 78					
n	2	3	5	2	12
Mean (SD)	1,93 (0,04)	1,75 (0,10)	1,88 (0,15)	1,73 (0,26)	1,83 (0,15)
Median	1,93	1,79	1,90	1,73	1,87
Min; Max	1,9; 2,0	1,6; 1,8	1,7; 2,1	1,6; 1,9	1,6; 2,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 78^a					
n	2	3	5	2	12
Mean (SD)	-0,24 (0,12)	-0,28 (0,10)	-0,14 (0,07)	-0,10 (0,21)	-0,18 (0,12)
Median	-0,24	-0,26	-0,13	-0,10	-0,17
Min; Max	-0,3; -0,2	-0,4; -0,2	-0,2; 0,0	-0,2; 0,0	-0,4; 0,0
95% KI	-1,32; 0,84	-0,52; -0,04	-0,22; -0,05	-1,95; 1,75	-0,26; -0,11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Monat 84					
n	2	2	5	0	9
Mean (SD)	1,93 (0,09)	1,77 (0,01)	1,88 (0,17)	NA (NA)	1,87 (0,13)
Median	1,93	1,77	1,93	NA	1,86
Min; Max	1,9; 2,0	1,8; 1,8	1,6; 2,1	NA; NA	1,6; 2,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 84^a					
n	2	2	5	0	9
Mean (SD)	-0,24 (0,17)	-0,26 (0,03)	-0,13 (0,06)	NA (NA)	-0,18 (0,10)
Median	-0,24	-0,26	-0,14	NA	-0,18
Min; Max	-0,4; -0,1	-0,3; -0,2	-0,2; 0,0	NA; NA	-0,4; 0,0
95% KI	-1,78; 1,30	-0,51; -0,01	-0,21; -0,06	NA; NA	-0,26; -0,11
Monat 90					
n	2	2	0	0	4
Mean (SD)	1,89 (0,13)	1,82 (0,03)	NA (NA)	NA (NA)	1,86 (0,09)
Median	1,89	1,82	NA	NA	1,82
Min; Max	1,8; 2,0	1,8; 1,8	NA; NA	NA; NA	1,8; 2,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 90^a					
n	2	2	0	0	4
Mean (SD)	-0,27 (0,21)	-0,21 (0,06)	NA (NA)	NA (NA)	-0,24 (0,13)
Median	-0,27	-0,21	NA	NA	-0,21
Min; Max	-0,4; -0,1	-0,3; -0,2	NA; NA	NA; NA	-0,4; -0,1
95% KI	-2,18; 1,64	-0,75; 0,33	NA; NA	NA; NA	-0,45; -0,03
Monat 96					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	2,02 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2,02 (NA)
Median	2,02	NA	NA	NA	2,02
Min; Max	2,0; 2,0	NA; NA	NA; NA	NA; NA	2,0; 2,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 96^a					
n	1	0	0	0	1
Mean (SD)	-0,09 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-0,09 (NA)
Median	-0,09	NA	NA	NA	-0,09
Min; Max	-0,1; -0,1	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-0,1; -0,1
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung [standard deviation].					
Baseline ist die letzte verfügbare Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in BMN 111-202, die beim Screening durchgeführt wurde.					
A Die Veränderung gegenüber zu Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.					
Die z-Scores wurden anhand alters- und geschlechtsspezifischer Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt.					
Quelle: Efficacy Update Report 111-205; Datenschnitt: 25. Februar 2022; Tabelle 4.3.1; Tabelle 14.2.3.1					

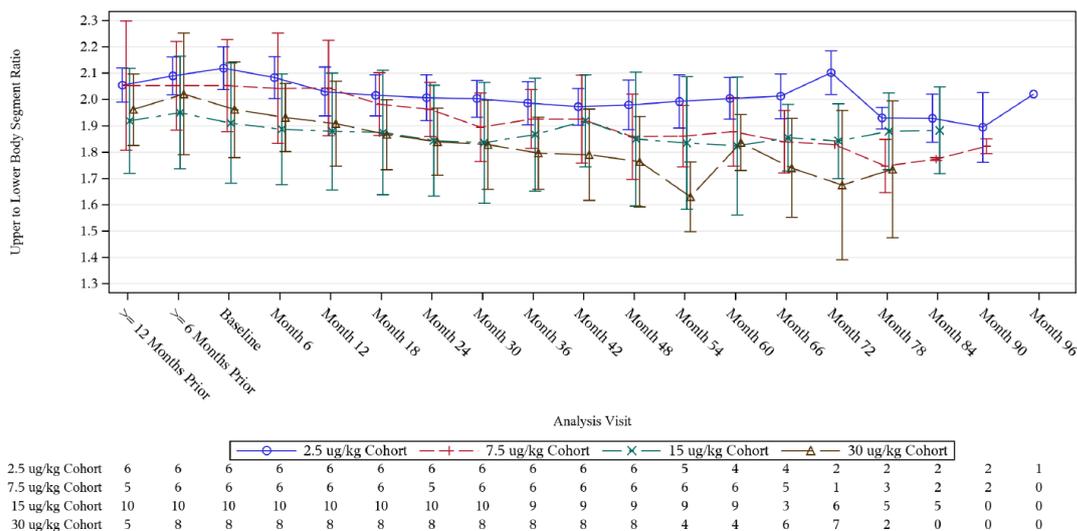


Abbildung 4-31: Mittleres (\pm SD) Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten über die Zeit nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) (Studie BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen

SD, Standardabweichung [standard deviation].

Als Baseline wurde der letzte Messwert vor der ersten Vosoritid-Dosis definiert. Bei vos/vos-Teilnehmern war Baseline daher gleich wie bei BMN 111-301. Bei plc/vos-Teilnehmern wurde Baseline unmittelbar vor BMN 111-302 ermittelt.

Quelle: Efficacy Update Report 111-205; Datenschnitt: 25. Februar 2022; Abbildung 4.3.1 und 14.2.3.1.1.

Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment bei Studienbeginn und die Veränderung von Studienbeginn über den gesamten Studienzeitraum zeigt keine Verschlechterung des Verhältnisses in den Körperproportionen für alle Kohorten, sondern einen Trend zur Verbesserung des Verhältnisses im Laufe der Zeit.

Insgesamt betrug bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2, 3 und 4 die mittlere (SD) Verbesserung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment in Monat 72 (N=16) -0,23 (0,18) und in Monat 78 (N=12) -0,18 (0,12). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 betrug die mittlere (SD) Verbesserung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment in Monat 84 (N=9, insgesamt) -0,18 (0,10) und in Monat 90 (N=4, insgesamt) -0,24 (0,13).

Studie BMN 111-208

Tabelle 4-58: Ergebnisse für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-208 – Alle Behandelten (FAS) – RCT

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)			
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6
Baseline				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	3,03 (0,45)	2,62 (0,24)	2,31 (0,22)	2,11 (0,18)
Median	3,07	2,59	2,32	2,15

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

25.; 75. Perzentil	2,62; 3,29	2,40; 2,81	2,18; 2,48	1,91; 2,28
Min; Max	2,5; 4,0	2,3; 3,1	1,7; 2,7	1,9; 2,3
Woche 26				
n	9	15	31	5
Mean (SD)	2,82 (0,32)	2,44 (0,20)	2,27 (0,22)	2,05 (0,13)
Median	2,71	2,48	2,28	2,09
25.; 75. Perzentil	2,65; 3,00	2,26; 2,55	2,09; 2,44	1,95; 2,13
Min; Max	2,4; 3,4	2,2; 2,7	1,9; 2,8	1,9; 2,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a				
n	9	15	31	5
Mean (SD)	-0,22 (0,37)	-0,15 (0,13)	-0,04 (0,17)	-0,10 (0,07)
Median	-0,25	-0,14	-0,06	-0,10
25.; 75. Perzentil	-0,56; 0,08	-0,24; -0,05	-0,16; 0,06	-0,15; -0,07
Min; Max	-0,7; 0,3	-0,4; 0,1	-0,4; 0,4	-0,2; 0,0
Woche 52				
n	11	14	33	6
Mean (SD)	2,65 (0,17)	2,38 (0,20)	2,22 (0,19)	2,09 (0,17)
Median	2,67	2,40	2,21	2,10
25.; 75. Perzentil	2,48; 2,82	2,24; 2,48	2,09; 2,39	1,92; 2,21
Min; Max	2,4; 2,9	2,1; 2,7	1,7; 2,5	1,9; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a				
N	11	14	33	6
Mean (SD)	-0,38 (0,38)	-0,24 (0,24)	-0,08 (0,20)	-0,02 (0,10)
Median	-0,38	-0,19	-0,08	0,00
25.; 75. Perzentil	-0,59; -0,08	-0,40; -0,10	-0,14; 0,02	-0,07; 0,04
Min; Max	-1,1; 0,2	-0,7; 0,1	-0,7; 0,3	-0,2; 0,1
Woche 78				
n	7	12	26	5
Mean (SD)	2,60 (0,23)	2,50 (0,30)	2,13 (0,19)	1,99 (0,24)
Median	2,48	2,42	2,12	1,95
25.; 75. Perzentil	2,43; 2,80	2,32; 2,67	1,95; 2,29	1,94; 2,03
Min; Max	2,3; 2,9	2,1; 3,1	1,8; 2,4	1,7; 2,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a				
n	7	12	26	5
Mean (SD)	-0,32 (0,47)	-0,13 (0,26)	-0,15 (0,17)	-0,09 (0,14)
Median	-0,21	-0,16	-0,16	-0,09
25.; 75. Perzentil	-0,83; -0,08	-0,27; 0,06	-0,22; -0,08	-0,22; 0,04
Min; Max	-1,0; 0,3	-0,6; 0,3	-0,6; 0,3	-0,2; 0,1
Woche 104				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	2,18 (0,44)	2,27 (0,16)	2,15 (0,19)	NA (NA)
Median	2,36	2,21	2,13	NA
25.; 75. Perzentil	1,67; 2,50	2,10; 2,45	2,00; 2,33	NA; NA
Min; Max	1,7; 2,5	2,1; 2,5	1,9; 2,4	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	-0,94 (0,69)	-0,31 (0,15)	-0,20 (0,15)	NA (NA)
Median	-0,79	-0,28	-0,22	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

25.; 75. Perzentil	-1,69; -0,33	-0,47; -0,16	-0,29; -0,14	NA; NA
Min; Max	-1,7; -0,3	-0,5; -0,1	-0,5; 0,3	NA; NA
Woche 130				
n	0	8	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	2,30 (0,35)	2,06 (0,16)	NA (NA)
Median	NA	2,21	2,01	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	2,17; 2,28	1,94; 2,23	NA; NA
Min; Max	NA; NA	2,0; 3,1	1,8; 2,3	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a				
n	0	8	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0,25 (0,24)	-0,25 (0,12)	NA (NA)
Median	NA	-0,32	-0,27	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	-0,37; -0,20	-0,30; -0,18	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0,5; 0,3	-0,5; 0,0	NA; NA
Woche 156				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	2,04 (0,09)	NA (NA)
Median	NA	NA	2,04	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1,96; 2,10	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1,9; 2,2	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156^a				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-0,19 (0,19)	NA (NA)
Median	NA	NA	-0,23	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0,35; -0,01	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-0,4; 0,1	NA; NA
Woche 182				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1,92 (0,34)	NA (NA)
Median	NA	NA	1,92	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1,69; 2,16	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1,7; 2,2	NA; NA
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182^a				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-0,29 (0,15)	NA (NA)
Median	NA	NA	-0,29	NA
25.; 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0,39; -0,18	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-0,4; -0,2	NA; NA

FAS; vollständiger Analysesatz; SD; Standardabweichung

^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.

Baseline war definiert als die letzte Untersuchung vor Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments definiert.

* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.Bei Probanden im Alter von < 24 Monaten haben die Körperlänge und die Länge zwischen Scheitel und Rumpf Vorrang vor der Stehhöhe und Sitzhöhe. Im ersten Behandlungsjahr haben bei Probanden; die zu Studienbeginn < 24 Monate und ≥ 24 Monate alt waren; Körperlänge und Scheitel-Steiß-Länge Vorrang vor der Stehhöhe und der Sitzhöhe. Woche 52; haben die Körperlänge und die Länge zwischen Scheitel und Steiß während des gesamten Jahres Vorrang.

Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt 26. Januar 2022; Tabelle 10.4.2.3.1; Tabelle 14.2.2.3.3

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

In den Altersgruppen ≥ 24 bis < 60 Monate und ≥ 60 Monate, war im Laufe der Zeit ein Rückgang des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten festzustellen, was mit dem natürlichen Wachstumsmuster in dieser Altersgruppe von Teilnehmern mit ACH übereinstimmt (Abbildung 4-32). Aufgrund der natürlichen Verbesserung (Abnahme) des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment und in Ermangelung einer unbehandelten Kontrollgruppe ist nicht klar, ob die Behandlung mit Vosoritid mit einer klinisch bedeutsamen inkrementellen Verbesserung der Proportionalität verbunden war.

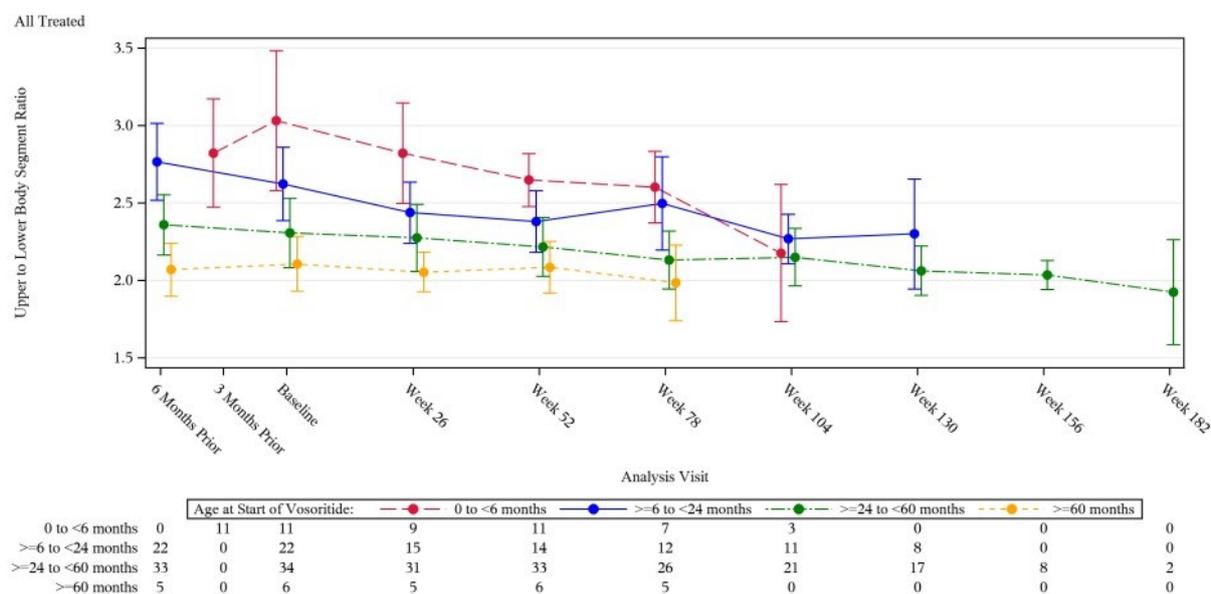


Abbildung 4-32: Mittleres (+/- SD) Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment im Zeitverlauf nach Ausgangsaltersgruppe – Alle Behandelten (FAS) (Studie BMN 111-208) – RCT

SD, Standardabweichung

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) ist nur Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) von Relevanz. Kohorte 2 (Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate) und Kohorte 3 (Altersgruppe 0 bis < 6 Monate) liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Quelle: CSR BMN 111-208 vom 26. Januar 2022; Abbildung 14.2.2.3A (Seite 3/3)

4.3.2.3.3.1.4 Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-180: Operationalisierung von Endpunkt Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	<p>Der Endpunkt Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten folgt derselben Operationalisierung wie die Studie BMN 111-301.</p> <p>Die folgenden Körperproportionsverhältnisse wurden evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Fersenlänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p>
BMN 111-202	<p>Der Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten umfasst folgende Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Fersenlänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe <p>Zeitraum der Messung: 24 Monate</p> <p>Die Veränderung des Endpunkts Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten wurde nach 183 Tagen, nach 12 Monaten, nach 18 Monaten und nach 24 Monaten gegenüber Baseline verglichen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der Wirksamkeitspopulation.</p>
BMN 111-205	<p>Der Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten umfasst folgende Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Fersenlänge - Verhältnis Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis von Armlänge zu Stehhöhe <p>Zeitraum der Messung: 66 Monate</p> <p>Die Veränderung des Endpunkts Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten wurde nach 48 Monaten und nach 66 Monaten gegenüber Baseline verglichen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-205 eingeschlossenen Probanden umfasste.</p>
BMN 111-208	<p>Der Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten umfasst folgende Erhebungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Fersenlänge - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge - Verhältnis Armspannweite zu Stehhöhe <p>Zeitraum der Messung: 312 Wochen</p> <p>Die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten wurden an Baseline bestimmt, und darauffolgend alle 26 Wochen bis einschließlich Woche 312, danach alle 52 Wochen ab Studie</p>

BMN 111-208. Dabei wurden für die Wachstumsmaße die absoluten Werte und ihre Veränderung zu Baseline zusammengefasst und dargestellt.
Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-208 eingeschlossenen Probanden umfasste.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse in allen drei Studien konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes „Körperproportionsverhältnis“ als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

BMN 111-302

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

Es gab keine Veränderung in den anderen Körperproportionsverhältnissen über die Zeit, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Fersenlänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge.

Tabelle 4-181: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-302, Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	Placebo / 15 µg/kg BMN 111 (N=61)	Vosoritid 15 µg/kg BMN 111 (N=58)	Insgesamt (N=119)
Verhältnis zwischen Armspannweite und Stehhöhe			
Baseline			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	61	58	119
Mean (SD)	0,90 (0,04)	0,90 (0,06)	0,90 (0,05)
Median	0,90	0,90	0,90
25. und 75. Perzentil	0,87; 0,93	0,87; 0,92	0,87; 0,92
Min; Max	0,8; 1,0	0,8; 1,2	0,8; 1,2
Woche 26			
n	14	58	72
Mean (SD)	0,91 (0,04)	0,89 (0,04)	0,90 (0,04)
Median	0,91	0,89	0,90
25. und 75. Perzentil	0,86; 0,93	0,87; 0,92	0,87; 0,92
Min; Max	0,8; 1,0	0,8; 1,0	0,8; 1,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	14	58	72
Mean (SD)	0,00 (0,01)	-0,01 (0,04)	-0,01 (0,04)
Median	0,00	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,01; 0,00	-0,01; 0,01	-0,01; 0,00
Min; Max	0,0; 0,0	-0,3; 0,0	-0,3; 0,0
95% KI	-0,01; 0,00	-0,02; 0,00	-0,02; 0,00
Woche 52			
n	4	58	62
Mean (SD)	0,87 (0,04)	0,90 (0,04)	0,89 (0,04)
Median	0,86	0,90	0,89
25. und 75. Perzentil	0,85; 0,90	0,87; 0,92	0,86; 0,92
Min; Max	0,8; 0,9	0,8; 1,0	0,8; 1,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	4	58	62
Mean (SD)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,04)	-0,01 (0,04)
Median	-0,01	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,01; 0,00	-0,01; 0,01	-0,01; 0,00
Min; Max	0,0; 0,0	-0,3; 0,0	-0,3; 0,0
95% KI	-0,02; 0,00	-0,02; 0,01	-0,02; 0,00
Woche 78			
n	1	13	14
Mean (SD)	0,85 (NA)	0,89 (0,04)	0,88 (0,04)
Median	0,85	0,87	0,87
25. und 75. Perzentil	0,85; 0,85	0,86; 0,92	0,86; 0,92
Min; Max	0,8; 0,8	0,8; 1,0	0,8; 1,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	1	13	14
Mean (SD)	-0,01 (NA)	0,00 (0,02)	0,00 (0,01)
Median	-0,01	0,01	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,01; -0,01	-0,02; 0,01	-0,02; 0,01
Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0
95% KI	NA; NA	-0,01; 0,01	-0,01; 0,01
Woche 104			
n	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	0,88 (0,02)	0,88 (0,02)
Median	NA	0,89	0,89
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,86; 0,90	0,86; 0,90
Min; Max	NA; NA	0,9; 0,9	0,9; 0,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)
Median	NA	-0,01	-0,01
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0,02; -0,01	-0,02; -0,01
Min; Max	NA; NA	0,0; 0,0	0,0; 0,0
95% KI		-0,03; 0,00	-0,03; 0,00
Woche 130			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	0,87 (NA)	0,87 (NA)
Median	NA	0,87	0,87
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,87; 0,87	0,87; 0,87
Min; Max	NA; NA	0,9; 0,9	0,9; 0,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	-0,01 (NA)	-0,01 (NA)
Median	NA	-0,01	-0,01
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0,01; -0,01	-0,01; -0,01
Min; Max	NA; NA	0,0; 0,0	0,0; 0,0
95% KI		NA; NA	NA; NA

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

^a Die Veränderung gegenüber zu Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.1.

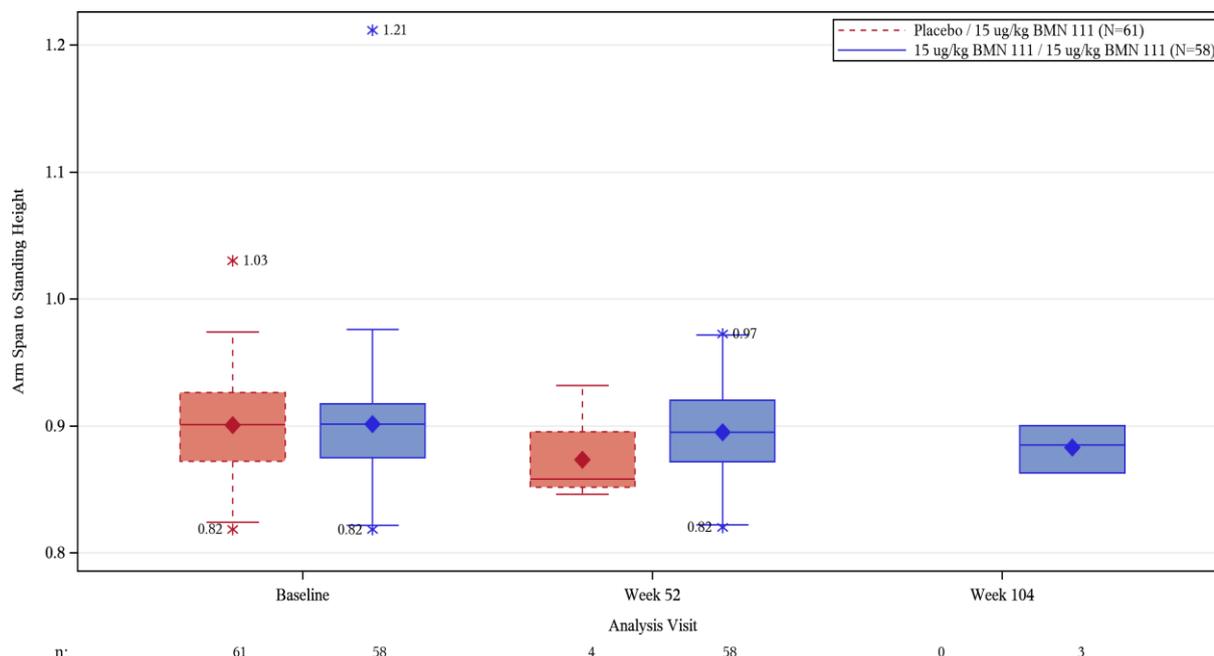


Abbildung 4-33: Box-Plot des Verhältnisses von Armspanweite zu Stehhöhe über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.1A

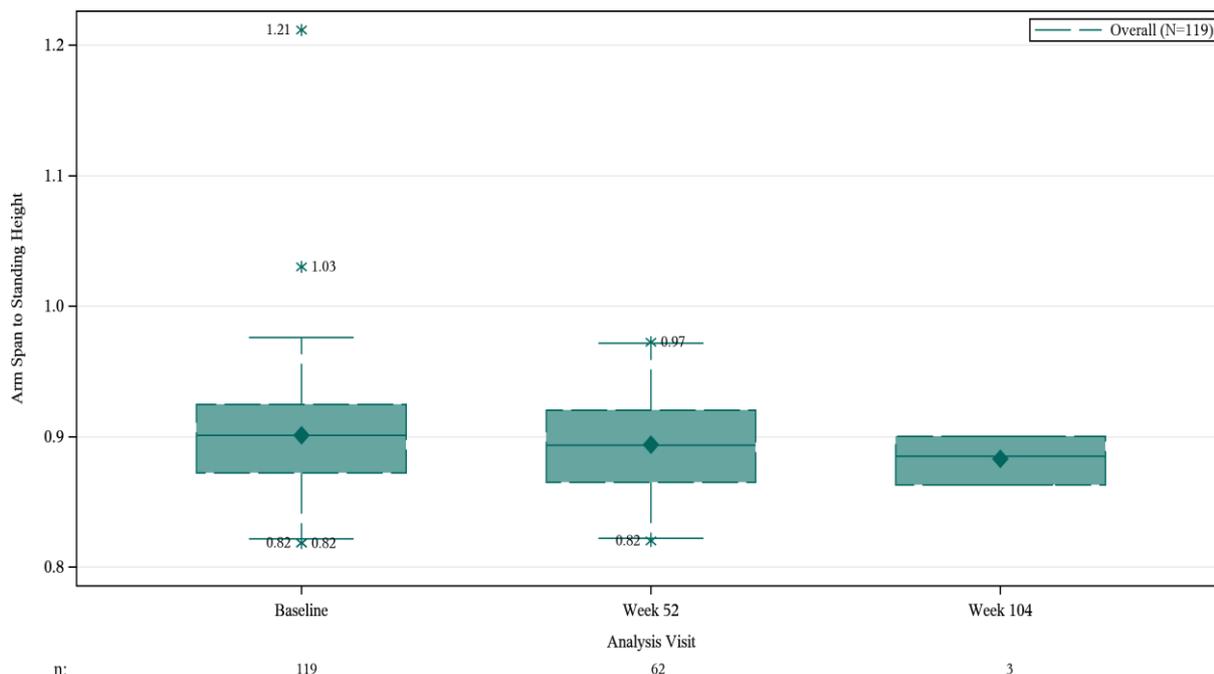


Abbildung 4-34: Box-Plot des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5 Perzentil (Whiskers). Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.1B

Das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe betrug zu Beginn der Studie 0,90 (0,04) für die plc/vos-Gruppe und 0,90 (0,06) für die vos/vos-Gruppe. Es gab keine Veränderung des Verhältnisses von Armspannweite zu Stehhöhe im Laufe der Zeit in beiden Gruppen. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 26 (n=14) 0,00 (0,01); in Woche 52 (n=4) -0,01 (0,01). Für die vos/vos-Gruppe war die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 78 (n=13) war 0,00 (0,02); für Woche 104 (n=3), -0,01 (0,01).

Tabelle 4-182: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen

Maß Besuch Ergebnisse	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)	Vosoritid 15 ug/kg BMN 111 (N=58)	Insgesamt (N=119)
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge			
Baseline			
n	61	58	119
Mean (SD)	1,09 (0,09)	1,08 (0,14)	1,09 (0,11)
Median	1,08	1,06	1,07
25. und 75. Perzentil	1,02; 1,16	1,01; 1,13	1,02; 1,15
Min; Max	0,9; 1,3	0,8; 1,6	0,8; 1,6
Woche 26			
n	14	58	72

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	1,08 (0,13)	1,09 (0,13)	1,09 (0,13)
Median	1,10	1,06	1,06
25. und 75. Perzentil	1,04; 1,12	1,01; 1,17	1,01; 1,16
Min; Max	0,8; 1,4	0,9; 1,5	0,8; 1,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	14	58	72
Mean (SD)	0,00 (0,10)	0,01 (0,09)	0,01 (0,09)
Median	0,01	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,05; 0,06	-0,05; 0,05	-0,05; 0,05
Min; Max	-0,3; 0,2	-0,1; 0,2	-0,3; 0,2
95% KI	-0,06; 0,06	-0,01; 0,04	-0,01; 0,03
Woche 52			
n	4	58	62
Mean (SD)	1,12 (0,12)	1,09 (0,13)	1,09 (0,13)
Median	1,08	1,05	1,06
25. und 75. Perzentil	1,06; 1,19	1,02; 1,15	1,02; 1,15
Min; Max	1,0; 1,3	0,9; 1,5	0,9; 1,5
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	4	58	62
Mean (SD)	-0,01 (0,06)	0,01 (0,10)	0,01 (0,10)
Median	-0,03	0,00	-0,01
25. und 75. Perzentil	-0,04; 0,03	-0,05; 0,06	-0,05; 0,06
Min; Max	-0,1; 0,1	-0,2; 0,3	-0,2; 0,3
95% KI	-0,10; 0,09	-0,02; 0,04	-0,02; 0,04
Woche 78			
n	1	13	14
Mean (SD)	1,19 (NA)	1,03 (0,06)	1,05 (0,07)
Median	1,19	1,03	1,03
25. und 75. Perzentil	1,19; 1,19	1,00; 1,06	1,00; 1,07
Min; Max	1,2; 1,2	0,9; 1,2	0,9; 1,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	1	13	14
Mean (SD)	-0,03 (NA)	0,04 (0,14)	0,03 (0,14)
Median	-0,03	0,04	0,03
25. und 75. Perzentil	-0,03; -0,03	-0,10; 0,14	-0,10; 0,14
Min; Max	0,0; 0,0	-0,2; 0,2	-0,2; 0,2
95% KI	NA; NA	-0,05; 0,12	-0,05; 0,11
Woche 104			
n	0	3	3
Mean (SD)		1,04 (0,07)	1,04 (0,07)
Median		1,00	1,00
25. und 75. Perzentil		0,99; 1,12	0,99; 1,12
Min; Max		1,0; 1,1	1,0; 1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			

n	0	3	3
Mean (SD)		0,02 (0,08)	0,02 (0,08)
Median		-0,01	-0,01
25. und 75. Perzentil		-0,05; 0,10	-0,05; 0,10
Min; Max		0,0; 0,1	0,0; 0,1
95% KI		-0,18; 0,21	-0,18; 0,21
Woche 130			
n	0	1	1
Mean (SD)		1,07 (NA)	1,07 (NA)
Median		1,07	1,07
25. und 75. Perzentil		1,07; 1,07	1,07; 1,07
Min; Max		1,1; 1,1	1,1; 1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	0	1	1
Mean (SD)		0,05 (NA)	0,05 (NA)
Median		0,05	0,05
25. und 75. Perzentil		0,05; 0,05	0,05; 0,05
Min; Max		0,0; 0,0	0,0; 0,0
95% KI		NA; NA	NA; NA

KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

^a Die Veränderung gegenüber zu Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.2.

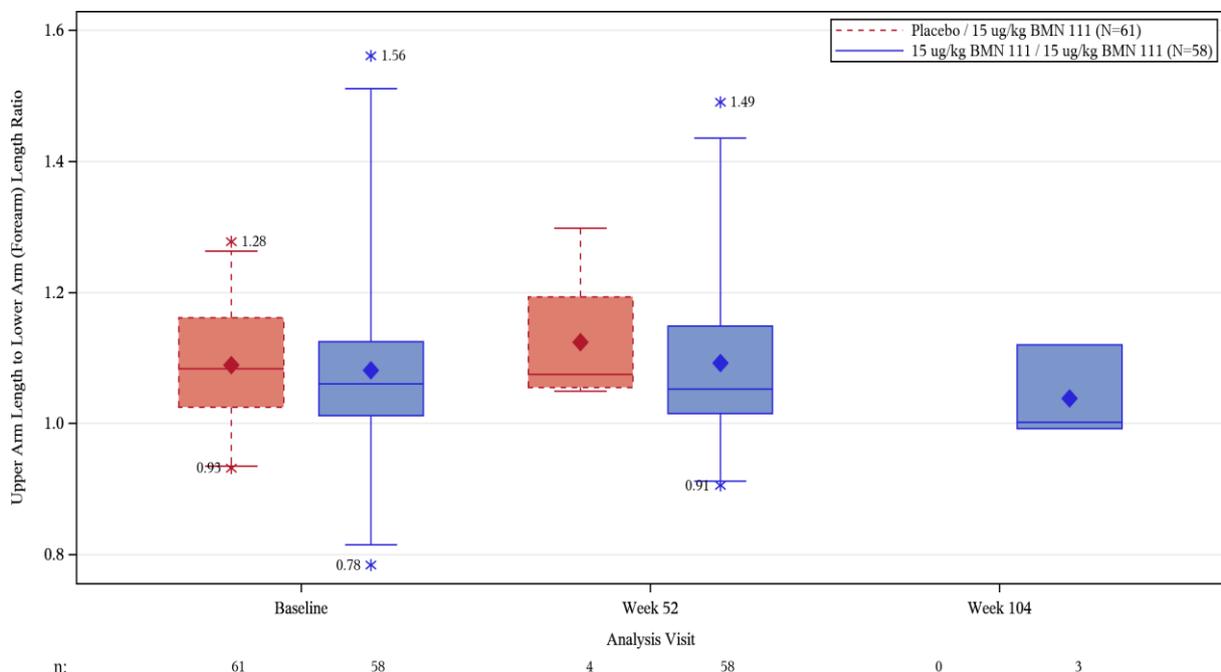


Abbildung 4-35: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.2A

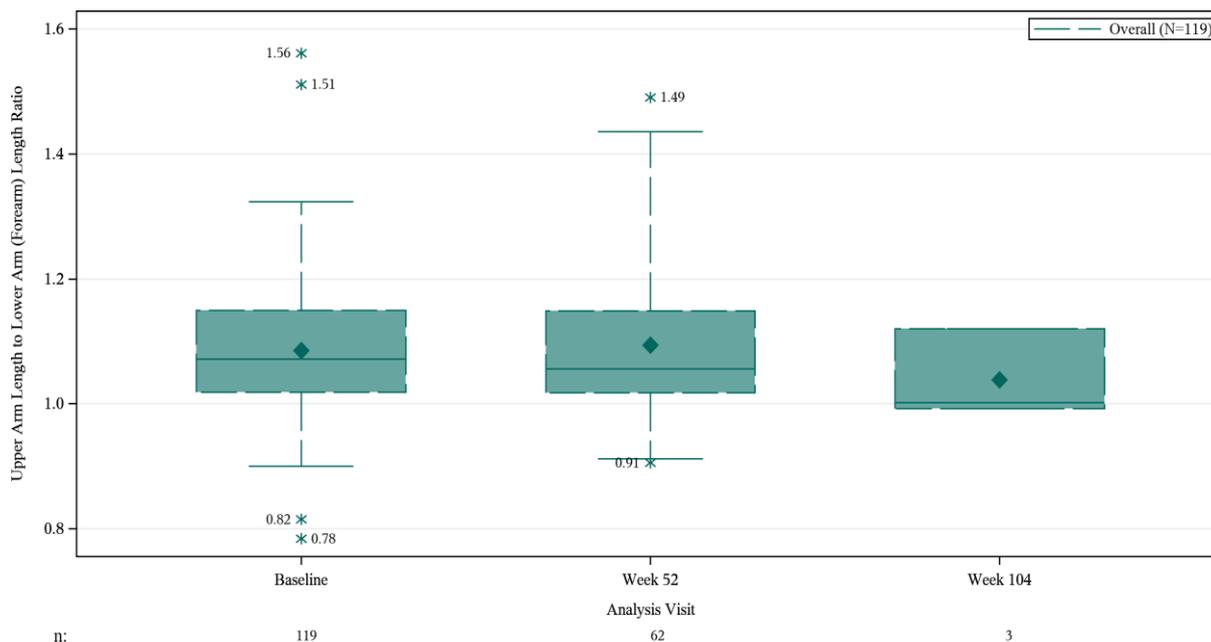


Abbildung 4-36: Box-Plot des Verhältnisses von Oberarmlänge zu Unterarmlänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.2B

Das Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarm bei Studienbeginn betrug 1,09 (0,09) in der plc/vos-Gruppe und 1,08 (0,14) in der vos/vos-Gruppe. Es gab keine Veränderung des Verhältnisses von Ober- zu Unterarmlänge im Laufe der Zeit in beiden Gruppen. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 26 (n=14) und Woche 52 (n=4) betrug 0,00 (0,10) und -0,01 (0,06). Für die vos/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 78 (n=13) bei 0,04 (0,14); in Woche 104 (n=3) bei 0,02 (0,08).

Tabelle 4-183: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen

Messung Besuch Ergebnisse	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)	15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58)	Insgesamt (N=119)
Verhältnis von Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge			
Baseline			
n	61	58	119
Mean (SD)	0,67 (0,05)	0,65 (0,07)	0,66 (0,06)
Median	0,67	0,65	0,66
25. und 75. Perzentil	0,64; 0,71	0,60; 0,70	0,62; 0,70
Min; Max	0,5; 0,8	0,5; 0,8	0,5; 0,8
Woche 26			
n	14	58	72
Mean (SD)	0,68 (0,07)	0,67 (0,06)	0,67 (0,06)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	0,67	0,67	0,67
25. und 75. Perzentil	0,65; 0,71	0,62; 0,72	0,63; 0,71
Min; Max	0,5; 0,8	0,6; 0,9	0,5; 0,9
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	14	58	72
Mean (SD)	0,02 (0,04)	0,02 (0,07)	0,02 (0,07)
Median	0,03	0,02	0,02
25. und 75. Perzentil	0,00; 0,04	-0,01; 0,06	-0,01; 0,05
Min; Max	-0,1; 0,1	-0,1; 0,3	-0,1; 0,3
95% KI	0,00; 0,05	0,00; 0,04	0,00; 0,04
Woche 52			
n	4	58	62
Mean (SD)	0,68 (0,06)	0,66 (0,07)	0,66 (0,07)
Median	0,69	0,66	0,66
25. und 75. Perzentil	0,63; 0,73	0,61; 0,72	0,61; 0,72
Min; Max	0,6; 0,7	0,5; 0,8	0,5; 0,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	4	58	62
Mean (SD)	0,03 (0,04)	0,01 (0,06)	0,01 (0,06)
Median	0,02	0,02	0,02
25. und 75. Perzentil	-0,01; 0,06	-0,03; 0,05	-0,03; 0,05
Min; Max	0,0; 0,1	-0,2; 0,2	-0,2; 0,2
95% KI	-0,05; 0,10	-0,01; 0,03	0,00; 0,03
Woche 78			
n	1	13	14
Mean (SD)	0,73 (NA)	0,66 (0,05)	0,67 (0,06)
Median	0,73	0,64	0,64
25. und 75. Perzentil	0,73; 0,73	0,62; 0,67	0,62; 0,70
Min; Max	0,7; 0,7	0,6; 0,8	0,6; 0,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	1	13	14
Mean (SD)	0,08 (NA)	0,04 (0,08)	0,04 (0,08)
Median	0,08	0,05	0,05
25. und 75. Perzentil	0,08; 0,08	0,01; 0,08	0,01; 0,08
Min; Max	0,1; 0,1	-0,1; 0,2	-0,1; 0,2
95% KI	NA; NA	-0,01; 0,08	-0,01; 0,08
Woche 104			
n	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	0,63 (0,02)	0,63 (0,02)
Median	NA	0,63	0,63
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,62; 0,65	0,62; 0,65
Min; Max	NA; NA	0,6; 0,7	0,6; 0,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			
n	0	3	3

Mean (SD)	NA (NA)	0,03 (0,02)	0,03 (0,02)
Median	NA	0,03	0,03
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,02; 0,05	0,02; 0,05
Min; Max	NA; NA	0,0; 0,0	0,0; 0,0
95% KI	NA; NA	-0,01; 0,07	-0,01; 0,07
Woche 130			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	0,67 (NA)	0,67 (NA)
Median	NA	0,67	0,67
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,67; 0,67	0,67; 0,67
Min; Max	NA; NA	0,7; 0,7	0,7; 0,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	0,04 (NA)	0,04 (NA)
Median	NA	0,04	0,04
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,04; 0,04	0,04; 0,04
Min; Max	NA; NA	0,0; 0,0	0,0; 0,0
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA
KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].			
^A Die Veränderung gegenüber zu Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.			
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.3			

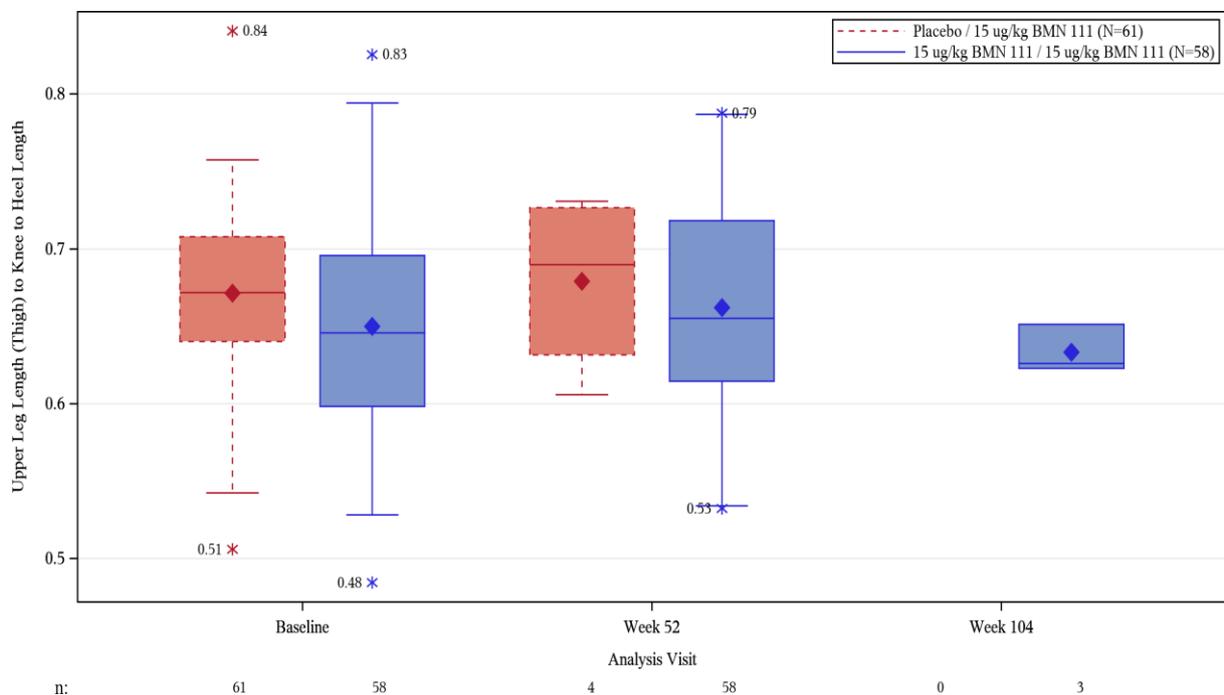


Abbildung 4-37: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Ferslänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.3A

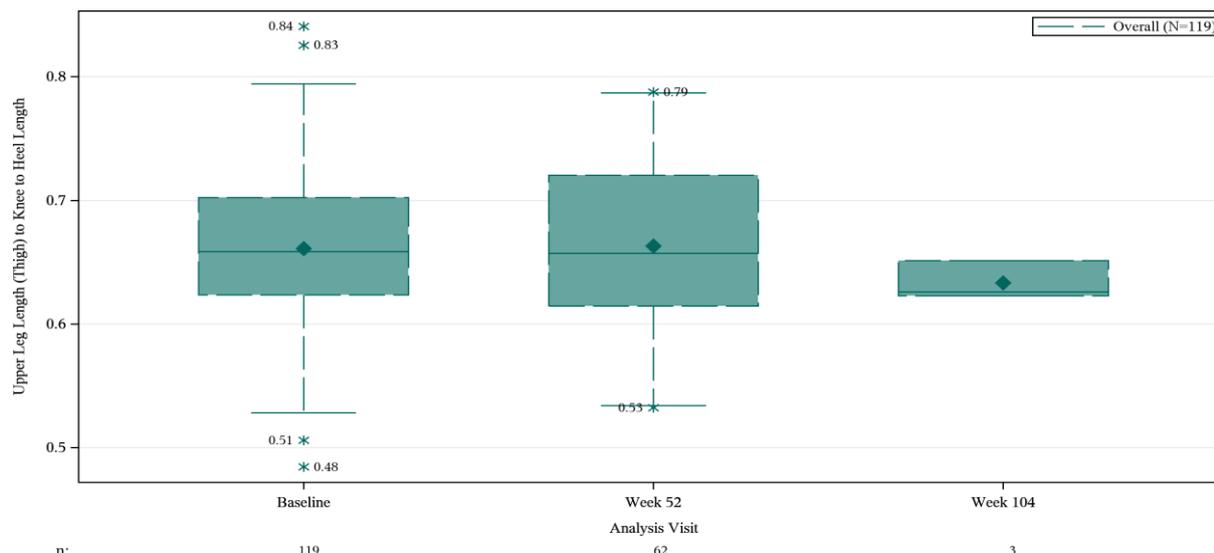


Abbildung 4-38: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersellänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.3B

Das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Unterschenkellänge betrug bei Baseline 0,67 (0,05) für die plc/vos-Gruppe und 0,65 (0,07) für die vos/vos-Gruppe. Das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersellänge veränderte sich in keiner der beiden Gruppen im Laufe der Zeit gegenüber Baseline. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 26 (n=14) 0,02 (0,04); für Woche 52 (n=4) und 0,03 (0,04). Für die vos/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 78 (n=13) 0,04 (0,08); für Woche 104 (n=3), 0,03 (0,02).

Tabelle 4-184: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten in Studie BMN 111-302, Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf (FAS) – Weitere Untersuchungen

Maß Besuch Ergebnisse	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)	15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58)	Insgesamt (N=119)
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge			
Baseline			
n	61	58	119
Mean (SD)	1,10 (0,11)	1,07 (0,13)	1,08 (0,12)
Median	1,08	1,06	1,07
25. und 75. Perzentil	1,01; 1,16	0,97; 1,16	1,00; 1,16
Min; Max	0,9; 1,4	0,8; 1,5	0,8; 1,5
Woche 26			
n	14	58	72
Mean (SD)	1,10 (0,17)	1,09 (0,13)	1,09 (0,13)
Median	1,09	1,07	1,08
25. und 75. Perzentil	1,00; 1,18	0,99; 1,16	0,99; 1,17
Min; Max	0,9; 1,5	0,9; 1,5	0,9; 1,5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26^a			
n	14	58	72
Mean (SD)	0,02 (0,13)	0,02 (0,13)	0,02 (0,12)
Median	0,04	0,01	0,01
25. und 75. Perzentil	0,00; 0,10	-0,03; 0,06	-0,02; 0,06
Min; Max	-0,3; 0,3	-0,3; 0,5	-0,3; 0,5
95% KI	-0,05; 0,10	-0,01; 0,05	-0,01; 0,05
Woche 52			
n	4	58	62
Mean (SD)	1,04 (0,08)	1,07 (0,13)	1,07 (0,13)
Median	1,04	1,03	1,03
25. und 75. Perzentil	0,99; 1,09	0,98; 1,18	0,98; 1,18
Min; Max	0,9; 1,1	0,9; 1,4	0,9; 1,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52^a			
n	4	58	62
Mean (SD)	0,00 (0,01)	0,00 (0,10)	0,00 (0,10)
Median	0,00	0,02	0,01
25. und 75. Perzentil	-0,02; 0,01	-0,07; 0,07	-0,05; 0,06
Min; Max	0,0; 0,0	-0,3; 0,2	-0,3; 0,2
95% KI	-0,03; 0,02	-0,03; 0,03	-0,02; 0,02
Woche 78			
n	1	13	14
Mean (SD)	1,06 (NA)	1,05 (0,10)	1,06 (0,10)
Median	1,06	1,03	1,04
25. und 75. Perzentil	1,06; 1,06	0,99; 1,08	0,99; 1,08
Min; Max	1,1; 1,1	0,9; 1,2	0,9; 1,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78^a			
n	1	13	14
Mean (SD)	0,02 (NA)	0,06 (0,11)	0,06 (0,11)
Median	0,02	0,06	0,04
25. und 75. Perzentil	0,02; 0,02	-0,01; 0,11	-0,01; 0,11
Min; Max	0,0; 0,0	-0,1; 0,3	-0,1; 0,3
95% KI	NA; NA	0,00; 0,13	0,00; 0,12
Woche 104			
n	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	0,99 (0,04)	0,99 (0,04)
Median	NA	1,00	1,00
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,95; 1,02	0,95; 1,02
Min; Max	NA; NA	0,9; 1,0	0,9; 1,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104^a			
n	0	3	3
Mean (SD)	NA (NA)	0,06 (0,03)	0,06 (0,03)
Median	NA	0,06	0,06
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,03; 0,10	0,03; 0,10
Min; Max	NA; NA	0,0; 0,1	0,0; 0,1
95% KI	NA; NA	-0,02; 0,15	-0,02; 0,15
Woche 130			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	0,99 (NA)	0,99 (NA)
Median	NA	0,99	0,99
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,99; 0,99	0,99; 0,99

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	NA; NA	1,0; 1,0	1,0; 1,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130^a			
n	0	1	1
Mean (SD)	NA (NA)	0,03 (NA)	0,03 (NA)
Median	NA	0,03	0,03
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,03; 0,03	0,03; 0,03
Min; Max	NA; NA	0,0; 0,0	0,0; 0,0
95% KI	NA; NA	NA; NA	NA; NA

KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

^A Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.4.4.

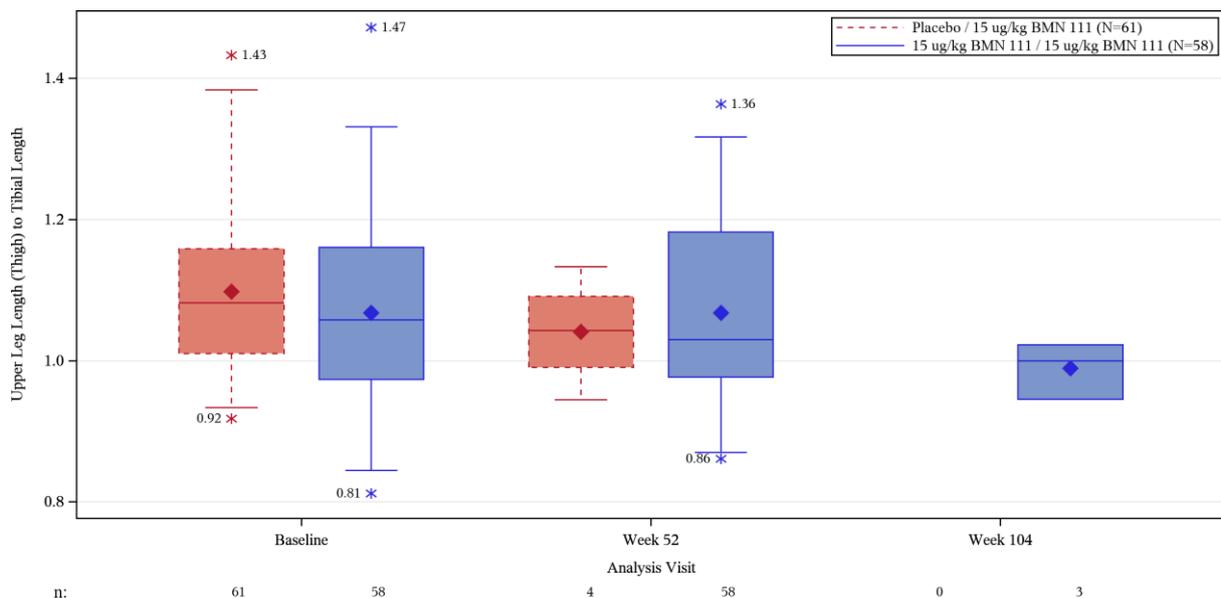


Abbildung 4-39: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkellänge zu Tibiallänge über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Perzentil. Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.4A

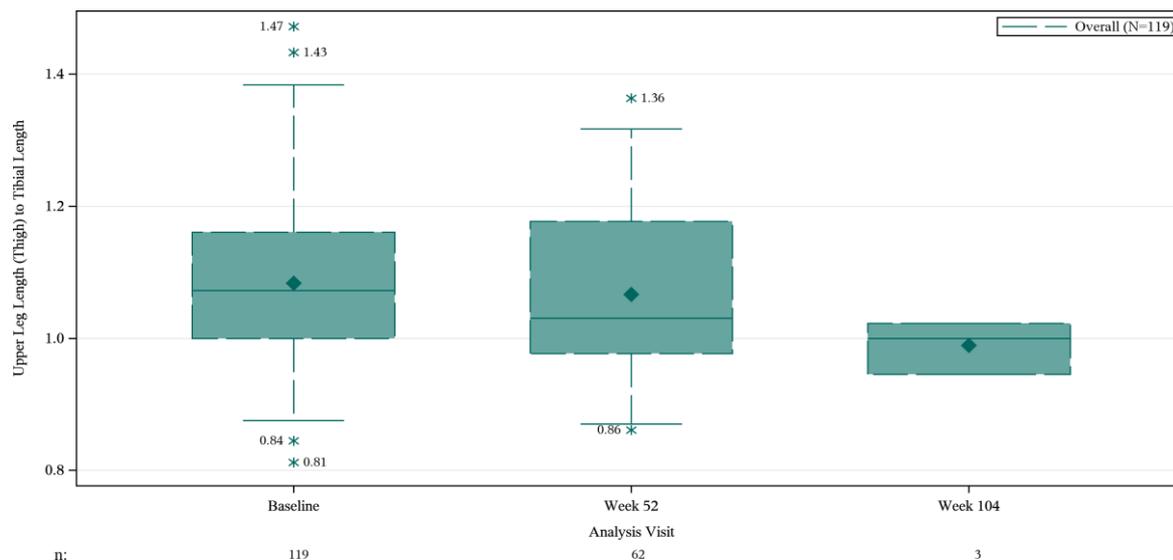


Abbildung 4-40: Box-Plot des Verhältnisses von Oberschenkel- zu Tibiallänge über die Zeit insgesamt (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Boxplot zeigt das 25. Und 75. Quartil (Boxränder), den Median (Mittellinie), den Mean (Rautensymbol) und das 2,5. Und 97,5. Perzentil (Schnurrhaare). Sternchen stehen für Ausreißer.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019, Abbildung 14.2.4.4B

Das Verhältnis von Oberschenkel- zu Tibiallänge betrug bei Studienbeginn 1,10 (0,11) für die plc/vos-Gruppe und 1,07 (0,13) für die vos/vos-Gruppe. Es gab keine Veränderung des Verhältnisses von Oberschenkel- zu Tibiallänge im Laufe der Zeit in beiden Gruppen. Für die plc/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 26 (n=14) 0,02 (0,13); für Woche 52 (n=4), 0,00 (0,01). Für die vos/vos-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung von Baseline in Woche 78 (n=13) 0,06 (0,11); für Woche 104 (n=3), 0,06 (0,03).

Studie BMN 111-202

In Übereinstimmung mit den Körperproportionen für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörper wurden keine bedeutenden Veränderungen für das Verhältnis von Oberarm zu Unterarm und Oberschenkel zu Unterschenkel beobachtet, weder nach 6 Monaten noch in der Langzeitverlängerungsstudie.

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Verhältnis Oberarmlänge zu Unterarmlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202 Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=8)	Kohorte 3&4 (N=18)
Baseline			
n	10	8	18
Mean (SD)	1,130 (0,1190)	1,106 (0,0816)	1,120 (0,1020)
Median	1,135	1,095	1,114
25. und 75. Perzentil	1,04; 1,20	1,05; 1,13	1,04; 1,18
Min; Max	0,98; 1,37	1,02; 1,28	0,98; 1,37

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	1,167 (0,1120)	1,080 (0,0808)	1,128 (0,1065)
Median	1,150	1,067	1,120
25. und 75. Perzentil	1,09; 1,19	1,02; 1,12	1,04; 1,18
Min; Max	1,04; 1,45	0,98; 1,23	0,98; 1,45
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	0,037 (0,0673)	-0,027 (0,0504)	0,009 (0,0671)
Median	0,028	-0,028	0,006
25. und 75. Perzentil	0,01; 0,09	-0,06; 0,00	-0,05; 0,06
Min; Max	-0,06; 0,15	-0,10; 0,07	-0,10; 0,15
95% KI	-0,01; 0,08	-0,07; 0,02	-0,02; 0,04
p-Wert	0,1177	0,1791	0,5922
KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. *Datenerhebung für den Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2.			

Tabelle 4-186: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- und Fersenzlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Fersenzlänge	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=8)	Kohorte 3&4 (N=18)
Baseline			
n	10	8	18
Mean (SD)	0,687 (0,0268)	0,691 (0,0847)	0,689 (0,0578)
Median	0,697	0,683	0,690
25. und 75. Perzentil	0,66; 0,71	0,62; 0,73	0,66; 0,71
Min; Max	0,64; 0,71	0,60; 0,86	0,60; 0,86
Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	0,697 (0,0550)	0,658 (0,0465)	0,679 (0,0538)
Median	0,692	0,651	0,664
25. und 75. Perzentil	0,65; 0,76	0,63; 0,68	0,65; 0,71
Min; Max	0,63; 0,77	0,58; 0,74	0,58; 0,77
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	0,010 (0,0503)	-0,033 (0,1065)	-0,009 (0,0806)
Median	0,004	0,003	0,004
25. und 75. Perzentil	0,00; 0,05	-0,06; 0,03	-0,03; 0,05
Min; Max	-0,08; 0,07	-0,27; 0,06	-0,27; 0,07
95% KI	-0,03; 0,05	-0,12; 0,06	-0,05; 0,03
p-Wert	0,5568	0,4090	0,6302
KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. *Datenerhebung für den Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2.			

Tabelle 4-187: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=8)	Kohorte 3&4 (N=18)
Baseline			
n	10	8	18
Mean (SD)	1,107 (0,0607)	1,061 (0,1341)	1,087 (0,0996)
Median	1,091	0,999	1,089
25. und 75. Perzentil	1,08; 1,13	0,95; 1,20	1,01; 1,16
Min; Max	1,01; 1,23	0,93; 1,25	0,93; 1,25
Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	1,121 (0,1050)	1,049 (0,0965)	1,089 (0,1050)
Median	1,105	1,019	1,082
25. und 75. Perzentil	1,05; 1,15	0,99; 1,13	1,01; 1,14
Min; Max	0,99; 1,36	0,92; 1,21	0,92; 1,36
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24			
n	10	8	18
Mean (SD)	0,014 (0,0888)	-0,012 (0,1477)	0,003 (0,1155)
Median	0,019	0,028	0,023
25. und 75. Perzentil	0,00; 0,04	-0,05; 0,04	0,00; 0,04
Min; Max	-0,14; 0,14	-0,32; 0,19	-0,32; 0,19
95% KI	-0,05; 0,08	-0,14; 0,11	-0,05; 0,06
p-Wert	0,6341	0,8308	0,9269
KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Die Datenerhebung für die Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2.			

Tabelle 4-188: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zur Größe: Zusammenfassung der Körperproportionen vor der Behandlung und im gesamten Studienzeitraum der Studie BMN 111-202, Kohorte 3 und 4 (Wirksamkeitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 Verhältnis von Armspannweite* zu Größe	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=8)	Kohorte 3&4 (N=18)
Baseline			
n	4	7	11
Mean (SD)	0,913 (0,0123)	0,893 (0,0284)	0,901 (0,0251)
Median	0,914	0,886	0,909
25. und 75. Perzentil	0,90; 0,92	0,88; 0,92	0,89; 0,92
Min; Max	0,90; 0,93	0,85; 0,93	0,85; 0,93
Monat 24			
n	5	8	13
Mean (SD)	0,911 (0,0139)	0,893 (0,0387)	0,900 (0,0318)
Median	0,909	0,916	0,916

25. und 75. Perzentil	0,90; 0,92	0,87; 0,92	0,90; 0,92
Min; Max	0,90; 0,93	0,81; 0,92	0,81; 0,93
Veränderung im Vergleich zu Baseline^a bis Monat 24			
n	5	8	13
Mean (SD)	0,000 (0,0123)	-0,006 (0,0290)	-0,004 (0,0234)
Median	0,003	-0,014	-0,006
25. und 75. Perzentil	-0,01; 0,00	-0,03; 0,02	-0,02; 0,01
Min; Max	-0,02; 0,01	-0,04; 0,04	-0,04; 0,04
95% KI	-0,02; 0,01	-0,03; 0,02	-0,02; 0,01
p-Wert	0,9434	0,5665	0,5543
KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. *Datenerhebung für den Parameter war fakultativ (Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). ^a Änderung gegenüber Baseline = Aktueller Wert – Baseline. Die Datenerhebung für die Parameter ist fakultativ (Hinweis: Armspanne bis Juli 2015 fakultativ). Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 14.2.3.2.			

Studie BMN 111-205

Es gab keine Verschlechterung der Körper-Proportionen im Laufe der Zeit.

Das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe bei Studienbeginn betrug 0,91 (0,02), 0,88 (0,05), 0,91 (0,01) und 0,90 (0,03) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Die mittlere (SD) Veränderung zu Baseline in Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war 0,00 (0,01), -0,02 (0,02), 0,02 (0,01) und 0,00 (0,03). Für alle Kohorten zusammengenommen war die mittlere (SD) Veränderung des Verhältnisses von Armspannweite zum Verhältnis zwischen Armspannweite und Stehhöhe zu Baseline in Monat 48 und Monat 60 bei 0,00 (0,02) cm bzw. -0,01 (0,03) cm.

Das Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge bei Studienbeginn betrug 1,13 (0,13), 1,11 (0,05), 1,13 (0,12) und 1,11 (0,08) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Die mittlere (SD) Veränderung zu Baseline im Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war -0,02 (0,04), 0,05 (0,05), 0,03 (0,08) bzw. 0,03 (0,10). Für alle Kohorten zusammengenommen, war die mittlere (SD) Veränderung der Oberarmlänge zur Unterarmlänge-Länge gegenüber Baseline in Monat 48 und Monat 60 bei 0,02 (0,08) cm und 0,03 (0,08) cm bzw. 0,03 (0,08) cm.

Das Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Unterschenkellänge (Knie bis Ferse) bei Studienbeginn betrug 0,66 (0,05), 0,67 (0,06), 0,69 (0,03) und 0,69 (0,08) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Die mittlere (SD) Veränderung zu Baseline in Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war -0,02 (0,07), 0,02 (0,05), -0,04 (0,11) bzw. 0,01 (0,06). Für alle Kohorten zusammengenommen, war die mittlere (SD) Veränderung der Oberschenkellänge zum Verhältnis von Oberschenkellänge zu Unterschenkellänge (Knie bis Ferse) von Baseline zu Monat 48 und Monat 60 -0,01 (0,08) cm bzw. 0,02 (0,05) cm.

Das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Tibiallänge bei Studienbeginn betrug 1,08 (0,11), 1,10 (0,14), 1,11 (0,06) und 1,06 (0,13) für die Kohorten 1, 2, 3 und 4. Die mittlere (SD) Veränderung zu Baseline im Monat 48 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 war -0,08 (0,14), 0,06 (0,13), -0,05 (0,18) bzw. 0,06 (0,08). Für alle Kohorten zusammengenommen, war die mittlere

(SD) Veränderung des Verhältnisses von Oberschenkellänge zur Schienbeinlänge (Tibia) zu Baseline in Monat 48 und Monat 60 bei 0,00 (0,15) cm bzw. 0,02 (0,11) cm.

Tabelle 4-189: Ergebnisse für das Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis zwischen Armspannweite und Stehhöhe	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Baseline					
n	3	5	5	8	21
Mean (SD)	0,91 (0,02)	0,88 (0,05)	0,91 (0,01)	0,90 (0,03)	0,90 (0,03)
Median	0,91	0,87	0,91	0,90	0,90
25. und 75. Perzentil	0,89; 0,92	0,86; 0,90	0,90; 0,92	0,88; 0,92	0,89; 0,92
Min; Max	0,9; 0,9	0,8; 1,0	0,9; 0,9	0,8; 0,9	0,8; 1,0
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	0,94 (0,05)	0,87 (NA)			0,92 (0,06)
Median	0,92	0,87			0,91
25. und 75. Perzentil	0,90; 0,97	0,87; 0,87			0,89; 0,92
Min; Max	0,9; 1,0	0,9; 0,9			0,9; 1,0
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66					
n	2	1	0	0	3
Mean (SD)	0,00 (0,01)	-0,03 (NA)			-0,01 (0,02)
Median	0,00	-0,03			-0,01
25. und 75. Perzentil	-0,01; 0,00	-0,03; -0,03			-0,03; 0,00
Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0			0,0; 0,0
95% KI	-0,08; 0,07	NA; NA			-0,06; 0,03
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202 (Tag 1 oder Screening). Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.5.					

Tabelle 4-190: Ergebnisse für die Oberarmlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Oberarmlänge (cm)	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	14,37 (1,30)	15,40 (1,74)	16,33 (2,72)	14,59 (1,65)	15,29 (2,11)
Median	14,58	14,53	15,95	14,45	14,80
25. und 75. Perzentil	13,25; 15,55	14,15; 17,40	14,75; 17,15	13,75; 15,68	13,95; 16,25
Min; Max	12,6; 15,7	14,0; 17,9	13,5; 23,0	11,8; 17,2	11,8; 23,0
Monat 66					
n	4	1	0	0	5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	18,88 (1,74)	21,15 (NA)			19,33 (1,82)
Median	18,83	21,15			20,20
25. und 75. Perzentil	17,38; 20,38	21,15; 21,15			17,45; 20,55
Min; Max	17,3; 20,6	21,2; 21,2			17,3; 21,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	4,71 (0,45)	3,75 (NA)			4,52 (0,58)
Median	4,68	3,75			4,65
25. und 75. Perzentil	4,43; 5,00	3,75; 3,75			4,20; 4,70
Min; Max	4,2; 5,3	3,8; 3,8			3,8; 5,3
95% KI	3,99; 5,43	NA; NA			3,80; 5,24
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202 (Tag 1 oder Screening). Die z-Scores wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Means und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Statur gemäß den Centers for Disease Control and Prevention ermittelt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.6.					

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Unterarm (Unterarm) Länge (cm)	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	12,73 (0,59)	13,83 (1,56)	14,46 (1,96)	13,24 (1,73)	13,67 (1,69)
Median	12,65	13,20	14,00	13,55	13,35
25. und 75. Perzentil	12,40; 13,00	12,75; 14,55	13,50; 15,05	11,85; 14,63	12,60; 14,30
Min; Max	12,0; 13,7	12,6; 16,7	12,5; 19,5	10,6; 15,4	10,6; 19,5
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	16,26 (0,48)	17,35 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	16,48 (0,64)
Median	16,30	17,35	NA	NA	16,55
25. und 75. Perzentil	15,88; 16,65	17,35; 17,35	NA; NA	NA; NA	16,05; 16,75
Min; Max	15,7; 16,8	17,4; 17,4	NA; NA	NA; NA	15,7; 17,4
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66 ^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	3,59 (0,62)	2,80 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	3,43 (0,64)
Median	3,80	2,80	NA	NA	3,65
25. und 75. Perzentil	3,18; 4,00	2,80; 2,80	NA; NA	NA; NA	2,80; 3,95
Min; Max	2,7; 4,1	2,8; 2,8	NA; NA	NA; NA	2,7; 4,1
95% KI	2,61; 4,57	NA; NA	NA; nA	NA; NA	2,64; 4,22
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.7.					

Tabelle 4-192: Ergebnisse für das Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge (Unterarm) im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	1,13 (0,13)	1,11 (0,05)	1,13 (0,12)	1,11 (0,08)	1,12 (0,10)
Median	1,12	1,11	1,14	1,10	1,11
25. und 75. Perzentil	1,01; 1,23	1,07; 1,15	1,04; 1,20	1,05; 1,13	1,04; 1,20
Min; Max	1,0; 1,3	1,1; 1,2	1,0; 1,4	1,0; 1,3	1,0; 1,4
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	1,16 (0,14)	1,22 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	1,17 (0,12)
Median	1,16	1,22	NA	NA	1,22
25. und 75. Perzentil	1,04; 1,28	1,22; 1,22	NA; NA	NA; NA	1,05; 1,28
Min; Max	1,0; 1,3	1,2; 1,2	NA; NA	NA; NA	1,0; 1,3
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	0,05 (0,03)	0,02 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0,04 (0,03)
Median	0,04	0,02	NA	NA	0,04
25. und 75. Perzentil	0,02; 0,07	0,02; 0,02	NA; NA	NA; NA	0,02; 0,05
Min; Max	0,0; 0,1	0,0; 0,0	NA; NA	NA; NA	0,0; 0,1
95% KI	-0,01; 0,10	NA; NA			0,00; 0,08
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].					
Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202.					
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten.					
Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.8.					

Tabelle 4-193: Ergebnisse für die untere Körperlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Unterkörperlänge (cm)	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	30,52 (1,46)	33,29 (4,45)	36,30 (5,88)	33,15 (3,63)	33,70 (4,71)
Median	30,35	32,53	34,28	33,78	33,50
25. und 75. Perzentil	29,45; 31,70	31,25; 36,40	33,65; 35,00	30,63; 36,03	31,20; 35,00
Min; Max	28,7; 32,6	27,2; 39,9	31,3; 51,5	26,9; 37,5	26,9; 51,5
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	39,80 (1,87)	48,62 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	41,56 (4,26)
Median	39,08	48,62	NA	NA	39,35
25. und 75. Perzentil	38,65; 40,95	48,62; 48,62	NA; NA	NA; NA	38,80; 42,55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	38,5; 42,6	48,6; 48,6	NA; NA	NA; NA	38,5; 48,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	9,68 (2,17)	12,22 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	10,18 (2,20)
Median	10,03	12,22	NA	NA	10,70
25. und 75. Perzentil	8,08; 11,28	12,22; 12,22	NA; NA	NA; NA	9,35; 11,85
Min; Max	6,8; 11,9	12,2; 12,2	NA; NA	NA; NA	6,8; 12,2
95% KI	6,22; 13,13	NA; NA	NA; NA	NA; NA	7,45; 12,91
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.9.					

Tabelle 4-194: Ergebnisse für die Oberschenkellänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Oberschenkellänge (cm)					
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	16,36 (1,65)	17,95 (3,11)	19,38 (2,67)	17,83 (3,09)	18,08 (2,81)
Median	15,93	18,18	19,03	18,40	18,23
25. und 75. Perzentil	15,35; 18,00	14,95; 19,80	17,80; 20,15	15,48; 19,48	16,05; 19,30
Min; Max	14,3; 18,7	14,2; 22,4	16,4; 26,1	13,1; 22,9	13,1; 26,1
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	21,06 (1,24)	24,60 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	21,77 (1,91)
Median	20,80	24,60	NA	NA	20,80
25. und 75. Perzentil	20,33; 21,80	24,60; 24,60	NA; NA	NA; NA	20,80; 22,80
Min; Max	19,9; 22,8	24,6; 24,6	NA; NA	NA; NA	19,9; 24,6
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	4,98 (0,66)	4,80 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	4,94 (0,57)
Median	5,10	4,80	NA	NA	4,80
25. und 75. Perzentil	4,45; 5,50	4,80; 4,80	NA; NA	NA; NA	4,75; 5,45
Min; Max	4,2; 5,6	4,8; 4,8	NA; NA	NA; NA	4,2; 5,6
95% KI	3,93; 6,02	NA; NA			4,23; 5,65
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.10.					

Tabelle 4-195: Ergebnisse für die Länge vom Knie bis zur Ferse im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Länge vom Knie bis zur Ferse (cm)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Länge vom Knie bis zur Ferse (cm)					
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	24,82 (1,04)	26,53 (2,72)	28,18 (3,55)	25,71 (2,15)	26,52 (2,87)
Median	25,03	26,25	27,18	26,25	26,38
25. und 75. Perzentil	23,85; 25,55	24,55; 27,85	27,05; 29,00	24,33; 27,58	24,55; 27,75
Min; Max	23,4; 26,1	23,6; 30,7	24,1; 36,6	21,7; 27,8	21,7; 36,6
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	32,54 (2,42)	35,65 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	33,16 (2,52)
Median	31,93	35,65	NA	NA	33,05
25. und 75. Perzentil	30,68; 34,40	35,65; 35,65	NA; NA	NA; NA	30,80; 35,65
Min; Max	30,6; 35,8	35,7; 35,7	NA; NA	NA; NA	30,6; 35,8
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	7,83 (1,61)	7,80 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	7,82 (1,40)
Median	7,20	7,80	NA	NA	7,45
25. und 75. Perzentil	6,83; 8,83	7,80; 7,80	NA; NA	NA; NA	6,95; 7,80
Min; Max	6,7; 10,2	7,8; 7,8	NA; NA	NA; NA	6,7; 10,2
95% KI	5,26; 10,39	NA; NA	NA; NA	NA; NA	6,08; 9,56
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.11.					

Tabelle 4-196: Ergebnisse für die Tibiallänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Schienbeinlänge (cm)	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	15,17 (0,68)	16,32 (1,80)	17,49 (2,16)	16,81 (2,08)	16,61 (1,96)
Median	15,23	16,38	16,95	17,23	16,48
25. und 75. Perzentil	14,45; 15,65	14,75; 18,15	16,25; 17,30	14,70; 18,45	15,05; 17,30
Min; Max	14,5; 16,0	13,9; 18,4	15,7; 23,0	14,1; 19,7	13,9; 23,0
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	20,59 (2,10)	21,95 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	20,86 (1,92)
Median	20,20	21,95	NA	NA	21,45
25. und 75. Perzentil	18,88; 22,30	21,95; 21,95	NA; NA	NA; NA	18,95; 21,95
Min; Max	18,8; 23,2	22,0; 22,0	NA; NA	NA; NA	18,8; 23,2
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	5,75 (1,57)	3,80 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	5,36 (1,62)
Median	5,58	3,80	NA	NA	4,50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

25. und 75. Perzentil	4,43; 7,08	3,80; 3,80	NA; NA	NA; NA	4,35; 6,65
Min; Max	4,4; 7,5	3,8; 3,8	NA; NA	NA; NA	3,8; 7,5
95% KI	3,25; 8,25	NA; NA	NA; NA	NA; NA	3,35; 7,37
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.12.					

Tabelle 4-197: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Ferslänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- zu Ferslänge	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	0,66 (0,05)	0,67 (0,06)	0,69 (0,03)	0,69 (0,08)	0,68 (0,06)
Median	0,66	0,69	0,70	0,68	0,69
25. und 75. Perzentil	0,60; 0,71	0,63; 0,71	0,66; 0,71	0,62; 0,73	0,63; 0,71
Min; Max	0,6; 0,7	0,6; 0,7	0,6; 0,7	0,6; 0,9	0,6; 0,9
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	0,65 (0,05)	0,69 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0,66 (0,05)
Median	0,66	0,69	NA	NA	0,68
25. und 75. Perzentil	0,62; 0,68	0,69; 0,69	NA; NA	NA; NA	0,65; 0,69
Min; Max	0,6; 0,7	0,7; 0,7	NA; NA	NA; NA	0,6; 0,7
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66 ^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	0,00 (0,03)	-0,02 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-0,01 (0,03)
Median	-0,02	-0,02	NA	NA	-0,02
25. und 75. Perzentil	-0,02; 0,02	-0,02; -0,02	NA; NA	NA; NA	-0,02; -0,01
Min; Max	0,0; 0,1	0,0; 0,0	NA; NA	NA; NA	0,0; 0,1
95% KI	-0,06; 0,05	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-0,04; 0,03
FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; KI, Konfidenzintervall; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation]. Baseline ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Studie BMN 111-202. ^a Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.2.4.13.					

Tabelle 4-198: Ergebnisse für das Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge im Zeitverlauf der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (FAS) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge	2,5 ug/kg Kohorte (N=6)	7,5 ug/kg Kohorte (N=6)	15 ug/kg Kohorte (N=10)	30 ug/kg Kohorte (N=8)	Insgesamt (N=30)
--	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	---------------------

Baseline					
n	6	6	10	8	30
Mean (SD)	1,08 (0,11)	1,10 (0,14)	1,11 (0,06)	1,06 (0,13)	1,09 (0,11)
Median	1,05	1,08	1,09	1,00	1,09
25. und 75. Perzentil	0,99; 1,15	1,02; 1,22	1,08; 1,13	0,95; 1,20	0,99; 1,16
Min; Max	1,0; 1,3	0,9; 1,3	1,0; 1,2	0,9; 1,3	0,9; 1,3
Monat 66					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	1,03 (0,09)	1,12 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	1,05 (0,09)
Median	1,06	1,12	NA	NA	1,06
25. und 75. Perzentil	0,97; 1,08	1,12; 1,12	NA; NA	NA; NA	1,05; 1,11
Min; Max	0,9; 1,1	1,1; 1,1	NA; NA	NA; NA	0,9; 1,1
Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 66^a					
n	4	1	0	0	5
Mean (SD)	-0,06 (0,11)	0,03 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-0,04 (0,10)
Median	-0,04	0,03	NA	NA	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,14; 0,03	0,03; 0,03	NA; NA	NA; NA	-0,08; 0,03
Min; Max	-0,2; 0,1	0,0; 0,0	NA; NA	NA; NA	-0,2; 0,1
95% KI	-0,23; 0,12	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-0,17; 0,09

Studie BMN 111-208

Tabelle 4-199: Ergebnisse für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-208 – RCT

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)			
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge				
Baseline				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	1,04 (0,07)	1,06 (0,09)	1,10 (0,08)	1,09 (0,17)
Median	1,04	1,06	1,08	1,03
25. und 75. Perzentil	1,01; 1,05	1,01; 1,11	1,05; 1,12	1,01; 1,11
Min; Max	0,9; 1,2	0,9; 1,2	1,0; 1,4	1,0; 1,4
Woche 26				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	1,06 (0,13)	1,06 (0,09)	1,08 (0,10)	1,04 (0,05)
Median	1,04	1,03	1,07	1,04
25. und 75. Perzentil	0,97; 1,12	1,02; 1,12	1,02; 1,15	1,01; 1,07
Min; Max	0,9; 1,3	0,9; 1,2	0,9; 1,3	1,0; 1,1
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	0,02 (0,09)	-0,01 (0,09)	-0,02 (0,11)	-0,05 (0,22)
Median	0,05	-0,01	-0,01	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,04; 0,08	-0,04; 0,01	-0,07; 0,04	-0,04; 0,06
Min; Max	-0,2; 0,1	-0,2; 0,2	-0,3; 0,2	-0,4; 0,2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Woche 52				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	1,03 (0,09)	1,06 (0,09)	1,06 (0,11)	1,06 (0,07)
Median	1,01	1,06	1,04	1,05
25. und 75. Perzentil	0,94: 1,10	1,00: 1,13	1,01: 1,10	1,00: 1,08
Min; Max	0,9: 1,2	0,9: 1,2	0,9: 1,4	1,0: 1,2
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	-0,01 (0,12)	0,02 (0,09)	-0,05 (0,14)	-0,03 (0,19)
Median	0,02	0,01	-0,03	0,04
25. und 75. Perzentil	-0,11: 0,06	-0,04: 0,07	-0,10: 0,01	0,00: 0,07
Min; Max	-0,2: 0,2	-0,1: 0,2	-0,4: 0,3	-0,4: 0,1
Woche 78				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	1,12 (0,09)	1,03 (0,10)	1,08 (0,09)	1,09 (0,08)
Median	1,09	1,03	1,09	1,08
25. und 75. Perzentil	1,07: 1,17	0,98: 1,06	0,99: 1,16	1,07: 1,15
Min; Max	1,0: 1,3	0,8: 1,2	0,9: 1,3	1,0: 1,2
Veränderung von Baseline zu Woche 78^a				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	0,11 (0,08)	-0,04 (0,12)	-0,02 (0,09)	-0,02 (0,14)
Median	0,10	-0,07	-0,01	0,03
25. und 75. Perzentil	0,03: 0,18	-0,11: 0,02	-0,08: 0,04	0,01: 0,06
Min; Max	0,0: 0,2	-0,2: 0,2	-0,2: 0,2	-0,3: 0,1
Woche 104				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	0,93 (0,08)	1,07 (0,08)	1,09 (0,11)	NA (NA)
Median	0,91	1,06	1,09	NA
25. und 75. Perzentil	0,85: 1,02	1,01: 1,12	1,00: 1,17	NA; NA
Min; Max	0,8: 1,0	1,0: 1,3	0,8: 1,3	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 104^a				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	-0,06 (0,11)	0,00 (0,11)	0,00 (0,10)	NA (NA)
Median	0,00	-0,02	0,00	NA
25. und 75. Perzentil	-0,19: 0,02	-0,07: 0,04	-0,05: 0,04	NA; NA
Min; Max	-0,2: 0,0	-0,1: 0,2	-0,3: 0,2	NA; NA
Woche 130				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	1,07 (0,08)	1,09 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	1,05	1,08	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	1,03: 1,14	1,03: 1,17	NA; NA
Min; Max	NA; NA	1,0: 1,2	1,0: 1,2	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 130^a				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0,03 (0,08)	0,00 (0,09)	NA (NA)
Median	NA	0,01	0,02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0,10: 0,02	-0,07: 0,06	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0,1: 0,0	-0,2: 0,1	NA; NA
Woche 156				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1,10 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	NA	1,10	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1,04: 1,17	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1,0: 1,2	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 156^a				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,03 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,04	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0,04: 0,08	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-0,1: 0,1	NA; NA
Woche 182				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1,18 (0,06)	NA (NA)
Median	NA	NA	1,18	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1,13: 1,22	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1,1: 1,2	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 182^a				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,10 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,10	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,05: 0,15	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,1: 0,1	NA; NA
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenzlänge^d				
Baseline				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	0,74 (0,08)	0,64 (0,06)	0,63 (0,07)	0,63 (0,06)
Median	0,73	0,64	0,64	0,62
25. und 75. Perzentil	0,68: 0,82	0,60: 0,67	0,61: 0,67	0,61: 0,66
Min; Max	0,6: 0,8	0,5: 0,8	0,4: 0,8	0,5: 0,7
Woche 26				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	0,66 (0,07)	0,64 (0,11)	0,64 (0,05)	0,66 (0,04)
Median	0,67	0,65	0,65	0,66
25. und 75. Perzentil	0,62: 0,72	0,59: 0,73	0,61: 0,67	0,63: 0,67
Min; Max	0,5: 0,7	0,4: 0,8	0,5: 0,7	0,6: 0,7
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	8	15	31	5
Mean (SD)	-0,05 (0,11)	-0,01 (0,08)	0,01 (0,06)	0,02 (0,08)
Median	-0,04	0,01	0,01	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,09: 0,03	-0,03: 0,05	-0,03: 0,04	0,00: 0,06
Min; Max	-0,3: 0,1	-0,2: 0,1	-0,1: 0,2	-0,1: 0,1
Woche 52				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	0,71 (0,12)	0,62 (0,08)	0,64 (0,06)	0,65 (0,04)
Median	0,71	0,63	0,64	0,65
25. und 75. Perzentil	0,60: 0,78	0,60: 0,68	0,62: 0,68	0,62: 0,67
Min; Max	0,6: 1,0	0,4: 0,7	0,5: 0,7	0,6: 0,7
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	-0,02 (0,11)	-0,03 (0,09)	0,01 (0,06)	0,02 (0,05)
Median	-0,01	-0,02	0,01	0,03
25. und 75. Perzentil	-0,12: 0,10	-0,11: 0,04	-0,01: 0,04	-0,03: 0,06
Min; Max	-0,2: 0,1	-0,2: 0,1	-0,2: 0,2	-0,1: 0,1
Woche 78				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	0,66 (0,06)	0,63 (0,06)	0,64 (0,06)	0,62 (0,04)
Median	0,65	0,64	0,64	0,60
25. und 75. Perzentil	0,62: 0,69	0,58: 0,69	0,61: 0,67	0,60: 0,62
Min; Max	0,6: 0,8	0,5: 0,7	0,5: 0,8	0,6: 0,7
Veränderung von Baseline zu Woche 78^a				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	-0,07 (0,07)	-0,03 (0,07)	0,01 (0,07)	0,00 (0,08)
Median	-0,07	-0,02	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,10: -0,05	-0,06: 0,02	-0,02: 0,04	-0,01: 0,06
Min; Max	-0,2: 0,0	-0,2: 0,1	-0,2: 0,1	-0,1: 0,1
Woche 104				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	0,65 (0,07)	0,63 (0,07)	0,64 (0,03)	NA (NA)
Median	0,68	0,65	0,64	NA
25. und 75. Perzentil	0,57: 0,70	0,60: 0,68	0,62: 0,65	NA; NA
Min; Max	0,6: 0,7	0,5: 0,7	0,6: 0,7	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 104^a				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	-0,10 (0,16)	-0,02 (0,09)	0,00 (0,07)	NA (NA)
Median	-0,02	-0,02	0,01	NA
25. und 75. Perzentil	-0,28: 0,00	-0,07: 0,04	-0,01: 0,03	NA; NA
Min; Max	-0,3: 0,0	-0,2: 0,2	-0,1: 0,2	NA; NA
Woche 130				
n	0	6	17	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	NA (NA)	0,60 (0,08)	0,63 (0,04)	NA (NA)
Median	NA	0,61	0,63	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,60: 0,63	0,62: 0,64	NA; NA
Min; Max	NA; NA	0,5: 0,7	0,5: 0,7	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 130^a				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0,03 (0,12)	0,00 (0,09)	NA (NA)
Median	NA	-0,04	0,00	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0,05: -0,01	-0,04: 0,07	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0,2: 0,2	-0,2: 0,2	NA; NA
Woche 156				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,64 (0,05)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,65	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,63: 0,67	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,5: 0,7	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 156^a				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,05 (0,06)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,03	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,01: 0,08	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,0: 0,2	NA; NA
Woche 182				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,64 (0,01)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,64	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,63: 0,65	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,6: 0,6	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 182^a				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,03 (0,03)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,03	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,00: 0,05	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,0: 0,1	NA; NA
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (Tibia)^e				
Baseline				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	1,07 (0,12)	1,05 (0,11)	1,03 (0,15)	1,02 (0,09)
Median	1,07	1,04	1,01	1,02
25. und 75. Perzentil	0,98: 1,17	1,00: 1,10	0,94: 1,08	0,94: 1,08
Min; Max	0,9: 1,3	0,8: 1,3	0,7: 1,4	0,9: 1,2
Woche 26				
n	8	15	31	5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	0.99 (0.14)	1.02 (0.20)	1.07 (0.12)	1.12 (0.16)
Median	1.04	1.04	1.03	1.08
25. und 75. Perzentil	0.89: 1.08	0.96: 1.10	0.98: 1.18	1.05: 1.11
Min; Max	0.7: 1.1	0.6: 1.3	0.9: 1.4	0.9: 1.4
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	-0.09 (0.23)	-0.05 (0.15)	0.03 (0.14)	0.10 (0.20)
Median	-0.03	0.02	0.01	0.00
25. und 75. Perzentil	-0.25: 0.09	-0.21: 0.08	-0.04: 0.14	0.00: 0.19
Min; Max	-0.5: 0.2	-0.3: 0.1	-0.2: 0.3	-0.1: 0.4
Woche 52				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	1.11 (0.19)	0.99 (0.11)	1.03 (0.10)	1.09 (0.12)
Median	1.08	1.03	1.02	1.14
25. und 75. Perzentil	0.99: 1.34	0.96: 1.04	0.97: 1.09	0.97: 1.17
Min; Max	0.9: 1.4	0.7: 1.1	0.8: 1.3	0.9: 1.2
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	0.04 (0.22)	-0.08 (0.10)	0.00 (0.15)	0.06 (0.08)
Median	0.04	-0.08	-0.01	0.05
25. und 75. Perzentil	-0.13: 0.21	-0.12: -0.05	-0.05: 0.07	-0.02: 0.14
Min; Max	-0.3: 0.4	-0.3: 0.1	-0.4: 0.3	0.0: 0.2
Woche 78				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	1.02 (0.08)	1.05 (0.06)	1.04 (0.11)	1.05 (0.09)
Median	1.00	1.04	1.02	1.07
25. und 75. Perzentil	0.95: 1.06	0.99: 1.10	0.98: 1.09	0.95: 1.11
Min; Max	0.9: 1.1	1.0: 1.2	0.9: 1.4	0.9: 1.1
Veränderung von Baseline zu Woche 78^a				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	-0.03 (0.11)	-0.07 (0.09)	0.01 (0.20)	0.03 (0.16)
Median	0.00	-0.10	-0.03	0.06
25. und 75. Perzentil	-0.09: 0.06	-0.14: -0.01	-0.05: 0.12	0.01: 0.15
Min; Max	-0.2: 0.1	-0.2: 0.1	-0.4: 0.4	-0.2: 0.2
Woche 104				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	1.07 (0.16)	1.00 (0.09)	1.00 (0.06)	NA (NA)
Median	1.08	1.00	0.99	NA
25. und 75. Perzentil	0.91: 1.23	0.93: 1.08	0.98: 1.05	NA; NA
Min; Max	0.9: 1.2	0.8: 1.1	0.9: 1.1	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 104^a				
n	3	11	21	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mean (SD)	0.04 (0.15)	-0.10 (0.11)	-0.02 (0.17)	NA (NA)
Median	0.09	-0.08	0.00	NA
25. und 75. Perzentil	-0.12: 0.16	-0.22: -0.03	-0.06: 0.06	NA; NA
Min; Max	-0.1: 0.2	-0.3: 0.1	-0.5: 0.3	NA; NA
Woche 130				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	0.97 (0.09)	1.00 (0.09)	NA (NA)
Median	NA	0.97	1.00	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0.89: 1.02	0.99: 1.07	NA; NA
Min; Max	NA; NA	0.9: 1.1	0.8: 1.2	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 130^a				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0.09 (0.08)	-0.02 (0.17)	NA (NA)
Median	NA	-0.07	0.01	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0.15: -0.04	-0.10: 0.10	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0.2: 0.0	-0.4: 0.2	NA; NA
Woche 156				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1.01 (0.08)	NA (NA)
Median	NA	NA	1.03	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.97: 1.06	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.8: 1.1	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 156^a				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.04 (0.09)	NA (NA)
Median	NA	NA	0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0.03: 0.11	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-0.1: 0.2	NA; NA
Woche 182				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1.07 (0.05)	NA (NA)
Median	NA	NA	1.07	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1.03: 1.11	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1.0: 1.1	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 182^a				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.06 (0.03)	NA (NA)
Median	NA	NA	0.06	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.04: 0.08	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.0: 0.1	NA; NA
Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe^f				
Baseline				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n	11	22	34	6
Mean (SD)	0.88 (0.02)	0.88 (0.02)	0.88 (0.04)	0.88 (0.03)
Median	0.88	0.88	0.88	0.86
25. und 75. Perzentil	0.86: 0.90	0.86: 0.89	0.87: 0.91	0.85: 0.90
Min; Max	0.8: 0.9	0.8: 0.9	0.7: 0.9	0.9: 0.9
Woche 26				
n	8	14	30	5
Mean (SD)	0.87 (0.02)	0.88 (0.02)	0.88 (0.03)	0.86 (0.02)
Median	0.87	0.88	0.89	0.86
25. und 75. Perzentil	0.85: 0.89	0.87: 0.90	0.86: 0.91	0.85: 0.86
Min; Max	0.9: 0.9	0.8: 0.9	0.8: 0.9	0.8: 0.9
Veränderung von Baseline zu Woche 26^a				
n	8	14	30	5
Mean (SD)	-0.01 (0.02)	-0.01 (0.02)	0.00 (0.04)	0.00 (0.00)
Median	0.00	0.00	-0.01	0.00
25. und 75. Perzentil	-0.02: 0.00	-0.02: 0.01	-0.02: 0.01	-0.01: 0.00
Min; Max	0.0: 0.0	0.0: 0.0	0.0: 0.2	0.0: 0.0
Woche 52				
n	11	12	33	5
Mean (SD)	0.87 (0.06)	0.87 (0.02)	0.88 (0.04)	0.87 (0.02)
Median	0.88	0.87	0.88	0.86
25. und 75. Perzentil	0.87: 0.90	0.86: 0.88	0.85: 0.91	0.86: 0.87
Min; Max	0.7: 0.9	0.8: 0.9	0.8: 0.9	0.9: 0.9
Veränderung von Baseline zu Woche 52^a				
n	11	12	33	5
Mean (SD)	-0.01 (0.07)	-0.01 (0.02)	0.00 (0.04)	0.00 (0.00)
Median	0.01	-0.01	-0.01	0.00
25. und 75. Perzentil	-0.01: 0.03	-0.03: 0.00	-0.02: 0.00	0.00: 0.01
Min; Max	-0.2: 0.0	0.0: 0.0	0.0: 0.2	0.0: 0.0
Woche 78				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	0.88 (0.03)	0.88 (0.02)	0.88 (0.04)	0.89 (0.03)
Median	0.88	0.87	0.88	0.88
25. und 75. Perzentil	0.85: 0.89	0.87: 0.89	0.86: 0.91	0.86: 0.89
Min; Max	0.8: 0.9	0.9: 0.9	0.8: 1.0	0.9: 0.9
Veränderung von Baseline zu Woche 78^a				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	0.00 (0.03)	0.00 (0.02)	0.00 (0.06)	0.00 (0.01)
Median	0.00	0.00	-0.01	0.01
25. und 75. Perzentil	-0.03: 0.02	-0.02: 0.01	-0.02: 0.00	0.00: 0.01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Min; Max	0.0: 0.0	0.0: 0.0	0.0: 0.2	0.0: 0.0
Woche 104				
n	3	11	20	0
Mean (SD)	0.92 (0.04)	0.88 (0.02)	0.88 (0.04)	NA (NA)
Median	0.91	0.89	0.88	NA
25. und 75. Perzentil	0.88: 0.96	0.87: 0.90	0.86: 0.91	NA; NA
Min; Max	0.9: 1.0	0.8: 0.9	0.8: 0.9	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 104^a				
n	3	11	20	0
Mean (SD)	0.04 (0.03)	0.00 (0.03)	0.00 (0.06)	NA (NA)
Median	0.04	0.00	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	0.00: 0.06	-0.02: 0.01	-0.03: 0.00	NA; NA
Min; Max	0.0: 0.1	-0.1: 0.0	0.0: 0.2	NA; NA
Woche 130				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	0.87 (0.03)	0.88 (0.04)	NA (NA)
Median	NA	0.88	0.88	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0.87: 0.89	0.86: 0.91	NA; NA
Min; Max	NA; NA	0.8: 0.9	0.8: 0.9	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 130^a				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0.02 (0.03)	0.00 (0.06)	NA (NA)
Median	NA	-0.02	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0.04: -0.01	-0.02: 0.00	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0.1: 0.0	-0.1: 0.2	NA; NA
Woche 156				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.87 (0.04)	NA (NA)
Median	NA	NA	0.87	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.84: 0.90	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.8: 0.9	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 156^a				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-0.02 (0.01)	NA (NA)
Median	NA	NA	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0.03: -0.01	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.0: 0.0	NA; NA
Woche 182				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.90 (0.03)	NA (NA)

Median	NA	NA	0.90	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.88: 0.91	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.9: 0.9	NA; NA
Veränderung von Baseline zu Woche 182^a				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-0.02 (0.01)	NA (NA)
Median	NA	NA	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0.02: -0.01	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.0: 0.0	NA; NA
ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz [standardized mean difference]				
^a Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline war definiert als die letzte Untersuchung vor Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments definiert.				
* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.				
Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022; Tabelle 14.2.3.2.3, Tabelle 14.2.3.3.3, Tabelle 14.2.3.4.3, Tabelle 14.2.3.1.3				

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Bei Baseline betrug das mittlere (SD) Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge bei den Teilnehmern der FAS im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten und ≥ 60 Monaten 1,10 (0,08) bzw. 1,09 (0,17). In beiden Gruppen gab es im Laufe der Zeit keine signifikante Veränderung des Verhältnisses.

Bei Baseline betrug das mittlere (SD) Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knieferßenlänge bei den Teilnehmern der FAS im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten und ≥ 60 Monaten 0,63 (0,07) bzw. 0,63 (0,06). In beiden Gruppen gab es im Laufe der Zeit keine signifikante Veränderung des Verhältnisses.

Bei Baseline betrug das mittlere (SD) Verhältnis von Oberschenkellänge zu Tibialänge bei den Teilnehmern des FAS im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten und ≥ 60 Monaten 1,03 (0,15) bzw. 1,02 (0,09). In beiden Gruppen gab es im Laufe der Zeit keine signifikante Veränderung des Verhältnisses.

Zu Beginn der Studie betrug das mittlere (SD) Verhältnis zwischen Armspannweite und Stehhöhe bei den FAS-Teilnehmern im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten und ≥ 60 Monaten

0,88 (0,04) bzw. 0,88 (0,03). In beiden Gruppen gab es im Laufe der Zeit keine signifikante Veränderung des Verhältnisses.

4.3.2.3.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-200: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	<p>Das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™ 4.0) – Generic Core Scales ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Heranwachsenden. Es kann sowohl von Eltern oder Betreuungspersonen (Proxy Report) als auch von Kindern und Jugendlichen selbst (Selbstberichts-Version) ausgefüllt werden. Dabei sind unterschiedliche Versionen je nach Alter des Kindes verfügbar: für Eltern für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren, sowie Selbstberichtsversionen für Kinder von 5 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren oder Jugendliche von 13 bis 18 Jahren. Die Selbstberichtsversion kam in dieser Studie erst in der Altersgruppe ab 8 Jahren zum Einsatz.</p> <p>Es werden die Domänen physische (8 Items), emotionale (5 Items), soziale (5 Items) und schulische (3-5 Items) Funktion auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem) erfasst (1-Monats-Bezugszeitraum). Die Antworten werden revers und linear in eine Skala von 0-100 transformiert (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0). Höhere Punktzahlen bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils von den Eltern und Kindern (mindestens 8 Jahre alt) während des Screenings und in Woche 26, 52 und 78, 104, 130, 156, 182, 208, 234 und 260 (jeweils ±7 Tage) ausgefüllt. Für Studienteilnehmer über 5 Jahren fand das Ausfüllen des Fragebogens zusätzlich noch in Woche 312 und alle 52 Wochen (±7 Tage) statt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle randomisierten Probanden einschloss.</p> <p>Sofern mindestens 50% der Items einer Skala ausgefüllt waren, wurde der Mittelwert für jede Skala unter Verwendung der transformierten Werte als Summe der Items über die Anzahl der beantworteten Items berechnet (um fehlende Daten zu berücksichtigen). Wenn mehr als 50% der Items innerhalb einer Skala fehlten, wurden die Skalenwerte nicht berechnet, sondern als fehlend gewertet.</p> <p>Zusätzlich zu den Mittelwerten je Skala wurden zwei Summen-Scores (basierend auf transformierten Daten) sowie ein Gesamtskalenwert (Mittelwert aller Items) berechnet, wobei der Summen-Score Psychosoziale Gesundheit aus den Skalen Emotionales, Soziales und Schulisches Funktionieren zusammengefasst wird und der Summenscore physische Gesundheit aus der Skala physische Funktion besteht.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> <p>In einer weiterführenden Analyse wurden die Veränderungen der Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Item- und Domänenebene sowie dem Gesamtscore bei Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren, die an der BMN 111-301/302 teilgenommen haben, nach drei Jahren Behandlung untersucht. Hierzu wurden Baseline und 3-Jahreswerte des</p>

	Datenschnitts vom Februar 2023 verwendet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des PedsQL™ untersucht.
BMN 111-202	Nicht zutreffend
BMN 111-205	Nicht zutreffend
BMN 111-208	Nicht zutreffend

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

Die Punktzahlen blieben im Laufe der Zeit in jeder PedsQL™ -Domäne sowohl in der selbstberichteten als auch in der Eltern-berichteten Version unverändert. In Abbildung 4-41 und Abbildung 4-42 sind Balkendiagramme der Gesamtwerte für selbstberichtete und fremdberichtete Version über die Zeit dargestellt.

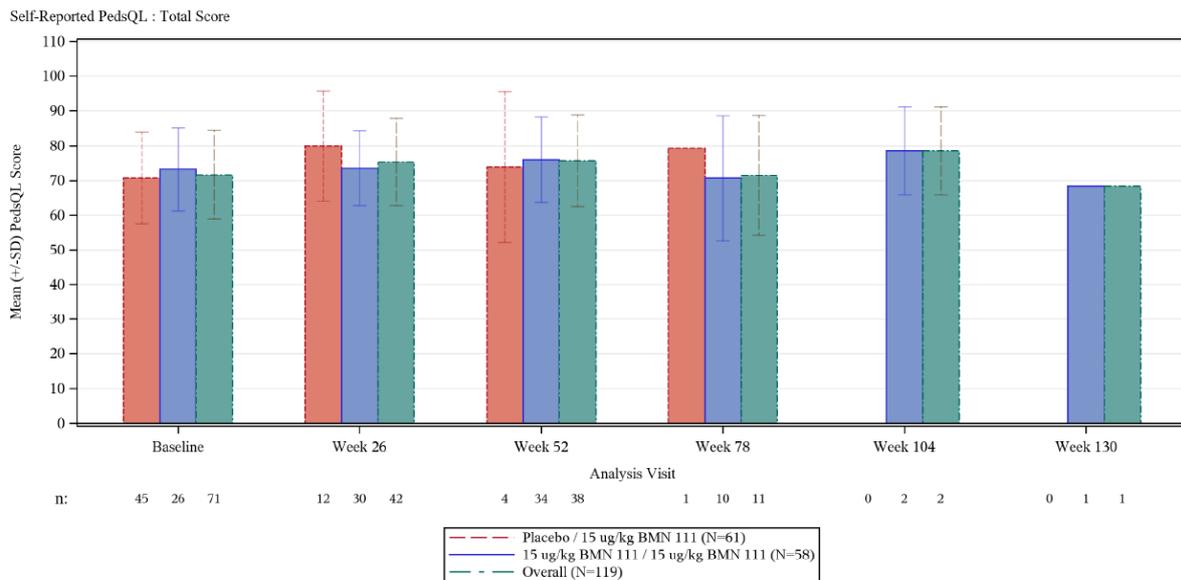


Abbildung 4-41: Balkendiagramm des selbstberichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.7.2A (Seite 6 von 6)

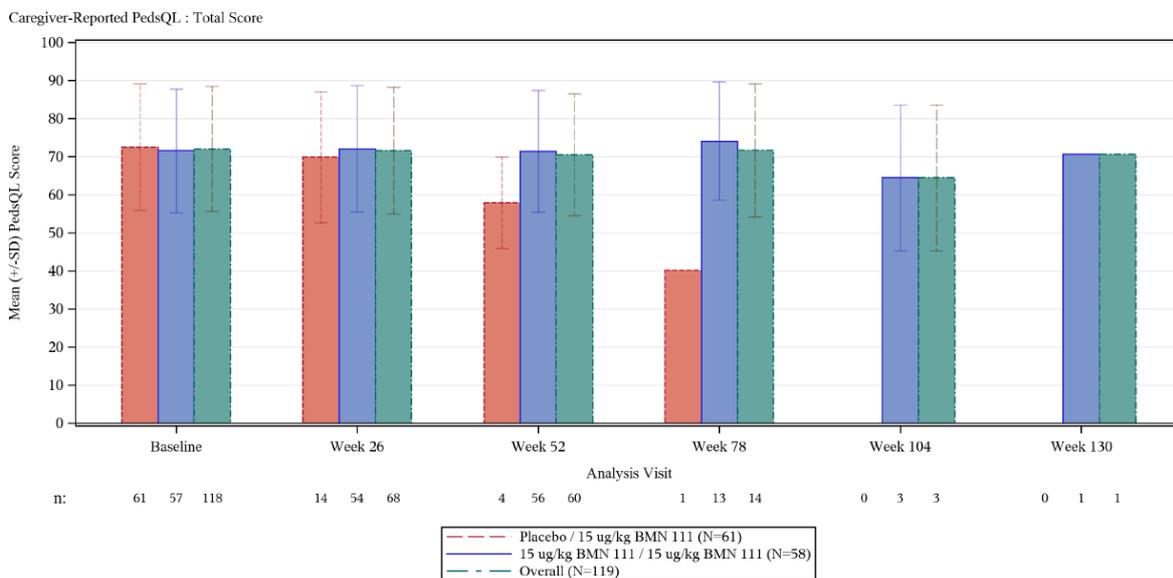


Abbildung 4-42: Balkendiagramm des Eltern-berichteten pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL™) über die Zeit (FAS) (Studie BMN 302) – Weitere Untersuchungen

Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Tabelle 14.2.7.1A (Seite 6 von 6)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 3 Jahren auf Item- und Domänenebene [121]

Basierend auf dem 4-Jahres Datenschnitt (Februar 2023) wurden die Baseline und 3-Jahresergebnisse auf Item- und Domänenebene der Endpunkte PedsQL™ und QoLISSY® evaluiert (für QoLISSY siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1.6). Für die statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) gewählt. Die Analysen umfassten jeweils:

- Deskriptive Analyse der Lebensqualität für die 2 Instrumente, jeweils über alle Items und entsprechende Domänen
- Gepaarte t-Tests der Lebensqualitäts-Items und ihrer entsprechenden Domänen für behandelte Patienten über zwei Zeitpunkte (Jahr 3)
- Spearman-Korrelationen für die Stärke der Beziehung zwischen dem z-Score Körpergröße, jedem Item und ihren entsprechenden Domänen

Ergebnisse der 3-Jahresanalysen für Endpunkt z-Score Körpergröße:

Der z-Score Körpergröße der Teilnehmer an den Studien BMN 111 301/302 lag im Mittel bei -5,11, im Jahr 3 stieg der mittlere z-Score Körpergröße auf -4,57 (Tabelle 4-201).

Tabelle 4-201: Summenstatistik von z-Score Körpergröße zu Baseline und Jahr 3

	N	Min, Max	Mean (SD)
z-Score Körpergröße zu Baseline	118	-7,76, -1,14	-5,11 (1,09)
z-Score Körpergröße in Jahr 3	111	-7,30, -1,41	-4,57 (1,13)

Quelle: BMN 111-302 111 Item level analysis report vom 31. Juli 2023

*Deskriptive Analyse:***Elternversion PedsQL™**

Der Mittelwert der Domäne physische Funktion stieg bis zum Jahr 3 für alle Items und die Domäne an (Anstieg von 70.79 (SD 21.67) auf 74.35 (SD 20.97); Differenz: 3.56), was auf eine Verbesserung im Lauf der Zeit hinweist. Bei der zusammenfassenden Bewertung der psychosozialen Gesundheit (Anstieg von 73.02 (SD 15.88) auf 74.07 (SD 17.91); Differenz: 1.04), der physischen Gesundheit (Anstieg von 70.79 (SD 21.67) auf 74.35 (SD 20.97); Differenz: 3.56) und des Gesamt-Summen-Scores (Anstieg von 72.27 (SD 16.52) auf 74.17 (SD 17.75); Differenz: 1.89) wurde jeweils bis Jahr 3 ein Anstieg der Mittelwerte beobachtet.

Selbstberichts-Version PedsQL™

Der Mittelwert der Domäne physische Funktion stieg im dritten Jahr an (Anstieg von 73.60 (SD 15.78) auf 76.79 (SD 18.67); Differenz: 3.19), auch für die jeweiligen Items wurde derselbe Trend beobachtet, mit Ausnahme des Items „Selbständig baden/duschen“, der im dritten Jahr abnahm.

Weiterhin stiegen die Mittelwerte für die Domänen Emotionale Funktion (Anstieg von 74.05 (SD 17.01) auf 76.36 (SD 20.27); Differenz: 2.30) im 3. Jahr an, für einzelne Items wurde derselbe Trend beobachtet. Ebenso stieg der Mittelwert für die Domäne Soziale Funktion (Anstieg von 68.43 (SD 19.20) auf 75.41 (SD 20.86); Differenz: 6.98), Schulische Funktion (Anstieg von 70.57 (SD 15.78) auf 75.43 (SD 17.78); Differenz: 4.86) sowie jeweils einzelner Items im dritten Jahr an. Bei der zusammenfassenden Bewertung Score für psychosoziale Gesundheit (Anstieg von 71.01 (SD 13.45) auf 75.73 (SD 16.43); Differenz: 4.71), physische Gesundheit (Anstieg von 73.60 (SD 15.78) auf 76.79 (SD 18.67); Differenz: 3.19) und des Gesamt-Summen-Scores (Anstieg von 71.91 (SD 12.61) auf 76.08 (SD 16.23); Differenz: 4.18) wurde jeweils bis Jahr 3 ein Anstieg der Mittelwerte beobachtet.

Gepaarter t-Test Selbstberichts- und Elternversion

Elternversion

Der Wert für die Domäne physische Funktion wies keine signifikante Veränderung gegenüber Baseline auf. Das Item "Etwas Schweres heben" wies bei allen Teilnehmern einen mittleren Anstieg von 8,07 (SD 31,10; 95% KI 1,77; 14,37, $p=0,013$) auf. Das Item "Selbständig baden/duschen" wies eine mittlere Zunahme von 6,96 (SD 30,99; 95% KI 0,71; 13,20, $p=0,029$) auf. Die Domänen Soziale Funktion, Emotionale Funktion und Schulische Funktion und ihre jeweiligen Items wiesen im dritten Jahr keine signifikanten Veränderungen auf.

Selbstberichts-Version

Die Werte für die Domänen Physische und Emotionale sowie Soziale Funktion wiesen keine signifikanten Veränderungen gegenüber Baseline auf. Das Item "Nicht in der Lage zu sein, das zu tun, was andere Teenager tun" wies einen signifikanten Anstieg des Mittelwerts für alle Teilnehmer von 7,08 (SD 34,78; 95% KI -0,32; 15,32, $p=0,060$) und für Teilnehmer mit einem z-Score Körpergröße von -6 einen Anstieg von 11,54 (SD 24,19; 95% KI 4,39; 30,22, $p=0,013$) auf. Das Item "Mit anderen Teenagern mithalten" hatte einen mittleren Anstieg von 7,50 (SD 30,29; 95% KI 1,82; 19,02, $p=0,018$). Die Domäne Schulische Funktion wies einen mittleren Anstieg von 3,15 (SD 20,48; 95% KI 2,86; 10,81, $p=0,001$) auf wobei das Item "Aufmerksamkeit im Unterricht" einen mittleren Anstieg von 10,42 (SD 33,29; 95% KI 1,46; 14,37, $p=0,017$) hatte und das Item "Dinge vergessen" einen mittleren Anstieg von 7,92 (SD 25; 95% KI 3,79; 17,91, $p=0,003$). Der zusammenfassende Score für psychosoziale Gesundheit hatte einen mittleren Anstieg von 6,83 (SD 15,38; 95% KI 1,15; 8,88, $p=0,012$) und der PedsQL™- Gesamt-Summen-Score einen mittleren Anstieg von 4,17 (SD 18,94; 95% KI 0,89; 8,55, $p=0,017$).

Spearman Korrelation:

Elternversion

Die Domäne physische Funktion wies zu Baseline eine schwach signifikante positive Korrelation auf (0,209, $p=0,024$). Die Items "Teilnahme an sportlichen Aktivitäten/Bewegungen", "Heben von schweren Gegenständen" und "Selbstständiges

Baden/Duschen" wiesen schwach positive Korrelationen auf (0,029, p=0,013; 0,206, p=0,028 bzw. 0,270, p=0,003). Die übrigen Items wiesen keine Korrelation mit dem z-Score Körpergröße auf. Im Jahr 3 wies der Wert für die Domäne physische Funktion eine schwache Korrelation auf (0,201, p=0,050). Die Items "Selbständig baden/duschen" und "Wenig Energie haben" wiesen schwach positive Korrelationen auf (0,318, p=0,002 bzw. 0,219, p=0,032). Die übrigen Items wiesen keine Korrelation mit dem z-Score Körpergröße auf. Der Gesamtscore psychosoziale Gesundheit zeigte in Jahr 3 eine schwach positive Korrelation auf (0,2111, p=0,040). Der Gesamtscore für physische Gesundheit wies eine schwach positive Korrelation zu Baseline und im dritten Jahr auf (0,209, p=0,024 bzw. 0,201, p=0,050). Der PedsQL™ - Gesamt-Summen-Score wies eine schwach positive Korrelation im dritten Jahr auf (0,239, p=0,050), jedoch keine Korrelation zu Baseline.

Selbstberichts-Version

Der Wert für physische Funktion wies zu Baseline keine Korrelation mit dem z-Score Körpergröße auf (0,181, p=0,133); in Jahr 3 bestand eine schwache Korrelation (0,218, p=0,030). Der Score für die Domäne Emotionale Funktion wies zu Baseline keine Korrelation auf (0,163, p=0,177); in Jahr 3 zeigte sich eine schwach positive Korrelation auf (0,261, p=0,009). Der Gesamtscore für physische Gesundheit wies im dritten Jahr eine schwach positive Korrelation auf (0,218, p=0,030), ebenso wies der PedsQL™ - Gesamt-Summen-Score eine schwach positive Korrelation auf (0,227, p=0,024).

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass über einen Zeitraum von drei Jahren bei mit Vosoritid-behandelten Patienten eine Zunahme der Körpergröße einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat.

4.3.2.3.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-202: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	<p>Der Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY®) Fragebogen ist ein Instrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern mit Kleinwuchs aus der Perspektive des Kindes und der Eltern.</p> <p>Die Selbstberichts-Version wird von Kindern ab 8 Jahren ausgefüllt. Die Elternversion ist für Eltern mit Kindern der Altersgruppe 4-18 Jahren.</p> <p>Das Instrument erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Kerndomänen körperlich (6 Items), sozial (8 Items), emotional (8 Items), Bewältigung (10 Items) und Überzeugungen (4 Items) in Kinder- und Elternversion. Die Elternversion enthält zwei zusätzliche Domänen, die sich auf die Sorgen der Eltern über die Zukunft ihres Kindes (Zukunft, 5 Items) und auf die Auswirkungen der Erkrankung des Kindes auf das Wohlbefinden der Eltern (Auswirkungen auf die Eltern, 10 Items) beziehen.</p> <p>Der Fragebogen wurde jeweils während des Screenings und in Woche 26, 52 und 78, 104, 130, 156, 182, 208, 234 und 260 (jeweils ±7 Tage) ausgefüllt. Für Studienteilnehmer über 5 Jahren</p>

<p>fand das Ausfüllen des Fragebogens zusätzlich noch in Woche 312 und alle 52 Wochen (± 7 Tage) statt.</p> <p>Die Antworten werden auf einer fünf-teiligen Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht/nie) bis 5 (extrem/immer) bei positiven Fragen und von 5 (überhaupt nicht/nie) bis 1 (extrem/immer) bei negativen Fragen erfasst. Der Bezugszeitraum umfasst die vergangenen 7 Tage.</p> <p>Für jede QoLISSY®-Domäne wurden die einzelnen Rohwerte summiert, um den rohen Domänen-Gesamtwert zu ermitteln. Um einen Domänen-Score zu berechnen, müssen 80 % der Items ausgefüllt werden. Die rohen Domänen-Gesamtscores wurden dann in Standard-Scores auf einer Skala von 0-100 transformiert (Min-Score = 0 (schlechteste Lebensqualität), Max-Score = 100 (beste Lebensqualität)).</p> <p>Für jede Domäne wurde der Rohmittelwert wie folgt in einen Standardwert transformiert:</p> $\text{Domänen Score (transformiert)} = \frac{(\text{Roh Mean} - \text{Min (Mean)})}{(\text{Max (Mean)}) - \text{Min (Mean)}} \times 100 \text{ i.e. } (\text{Roh Mean} - 1)/4 \times 100$ <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich, Anzahl der in die Analyse einfließenden Personen) für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p> <p>In einer weiterführenden Analyse wurde die Veränderungen der Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Item- und Domänenebene sowie dem Gesamtscore bei Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren, die an der BMN 111-301/302 teilgenommen haben, nach drei Jahren Behandlung untersucht. Hierzu wurden Baseline und 3-Jahreswerte des Datenschnitts vom Februar 2023 verwendet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des QoLISSY® untersucht.</p>	
BMN 111-202	Nicht zutreffend
BMN 111-205	Nicht zutreffend
BMN 111-208	Nicht zutreffend

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY® als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

Die Werte blieben im Laufe der Zeit in jeder QoLISSY®-Domäne für Betreuer und Selbstberichter gleich. Abbildung 4-43 zeigt ein Balkendiagramm der von den Betreuern berichteten Gesamtwerte im Zeitverlauf. Die Ergebnisse, die die selbstberichteten Gesamtwerte über die Zeit zusammenfassen, finden sich in Abbildung 4-44.

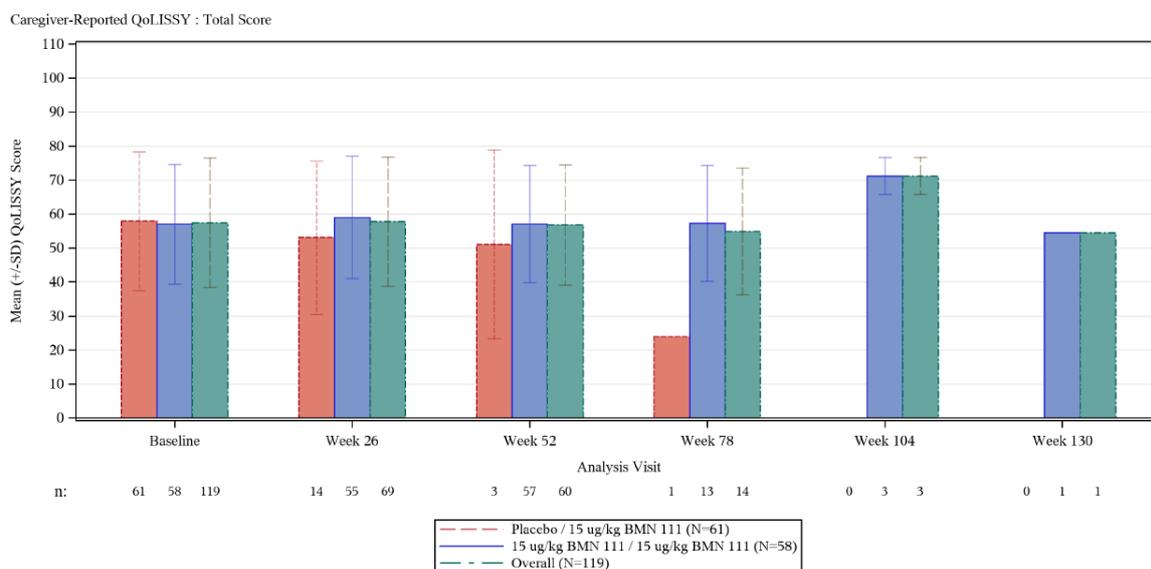


Abbildung 4-43: Balkendiagramm der von den Betreuern berichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.8.1A (Seite 8 von 8)

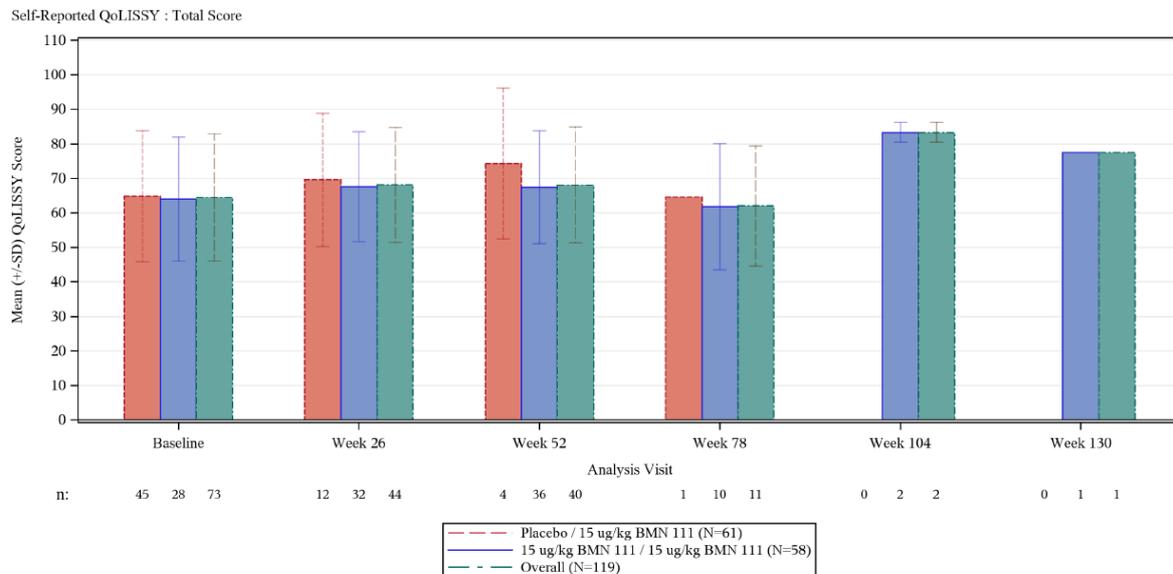


Abbildung 4-44: Balkendiagramm der selbstberichteten Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (QoLISSY®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.8.2A (Seite 6 von 6)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 3 Jahren auf Item- und Domänenebene[121]

Die Methodik der 3 Jahresanalysen ist unter Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.5 beschrieben.

Deskriptive Analyse:

Elternversion QoLISSY®

Der Mittelwert der körperlichen Domäne stieg bis zum Jahr 3 für alle Items und die Domäne an (Anstieg von 49,27 (SD 20,53) auf 54,72 (SD 23,19); Differenz: 5,43), was auf eine Verbesserung im Lauf der Zeit hinweist. Ein ähnlicher Trend wurde für die soziale Domäne beobachtet, mit Ausnahme der Items "Probleme bei der Beschaffung von Kleidung" und "Es tut weh, ausgeschlossen zu werden". Der Gesamtscore für die soziale Domäne stieg im Jahr 3 an (Anstieg von 58,99 (SD 20,99) auf 62,18 (SD 22,19); Differenz: 3,19). Der QoLISSY®-Gesamt-Summen-Score stieg im Jahr 3 an (Anstieg von 57,49 (SD 18,93) auf 60,33 (SD 21,38); Differenz: 2,85), was auf eine Verbesserung im Lauf der Zeit hinweist.

Selbstberichts-Version QoLISSY®

Der Gesamtscore für die Domäne Überzeugungen nahm bis zum dritten Jahr leicht ab (Abnahme von 58,77 (SD 28,10) auf 58,56 (SD 33,18); Differenz: -0,21), wobei einige Items mit der Zeit zunahmten und andere abnahmen. Der Gesamtscore für die Domäne Bewältigung (Anstieg von 48,55 (SD 22,05) auf 49,43 (SD 25,33); Differenz: 0,88) stieg mit der Zeit an,

jedoch folgten die einzelnen Items nicht demselben Trend. Der Gesamtscore für die emotionale Domäne (Anstieg von 68.32 (SD 23.35) auf 70.11 (SD 24.18); Differenz: 1.79) und die Scores der meisten Items (mit Ausnahme von 2 Items) nahmen im Laufe der Zeit zu, was auf eine Verbesserung im Laufe der Zeit hindeutet. Bei allen Teilnehmern stieg der QoLISSY®-Gesamtscore (Anstieg von 63.58 (SD 19.15) auf 67.55 (SD 22.39); Differenz: 3.93), die soziale und körperliche Domäne bis zum dritten Jahr in allen Items und dem jeweiligen Domänen-Gesamtscore (sozial: Anstieg von 63.62 (SD 22.39) auf 71.15 (SD 22.13); Differenz: 7.53; körperlich: Anstieg von 58.79 (SD 19.95) auf 65.59 (SD 20.77); Differenz: 6.80) an, was auf eine Verbesserung im Lauf der Zeit hinweist.

Gepaarter t-Test Selbstberichts- und Elternversion

Elternversion

Der Wert für die körperliche Domäne wies einen signifikanten Anstieg von 5,86 (SD 20,00, 95% KI 1,93; 9,79, $p=0,004$) von Baseline bis zu Jahr 3 auf. Der für die soziale Domäne wies keine signifikanten Steigerungen auf, jedoch zeigten zwei Items signifikante Veränderungen: Für das Item "Ich fühle mich in der Nähe von Gleichaltrigen klein" stieg der Mittelwert signifikant an (Anstieg von 0,26 (SD 1,18), 95% KI 0,02; 0,49, $p=0,032$). Das Item "Andere halten mich für jünger" zeigte einen mittleren Anstieg von 0,47 (SD 1,03; 95% KI 0,27; 0,67, $p<0,001$). Der Gesamtscore für die Domäne Überzeugungen wies keine signifikanten Veränderungen auf, jedoch hatte das Item "Mein Kind glaubt, dass große Menschen lieber gemocht werden" eine mittlere Abnahme von 0,39 (SD 1,50; 95% KI -0,69; -0,10, $p=0,010$).

Selbstberichts-Version

Der Mittelwert Score der körperlichen Domäne stieg signifikant an (Anstieg 6,59 (SD 19,96), 95% KI 1,52; 11,65, $p=0,012$). Die Werte für die soziale Domäne, emotionale Domäne, die Domänen Bewältigung und Überzeugungen sowie die entsprechenden Items wiesen keine signifikanten Veränderungen zwischen Baseline und Jahr 3 auf. Der QoLISSY®-Gesamtscore wies im Lauf der Zeit keine signifikanten Veränderungen auf.

Spearman Korrelation:

Elternversion

Zu Baseline wies die körperliche Domäne eine schwach positive signifikante Korrelation auf (0,241, $p=0,009$) auf. In Jahr 3 wies der Wert für die körperliche Domäne eine mäßige positive signifikante Korrelation auf (0,402, $p<0,001$). Die Korrelationen für die einzelnen Items reichten von 0,245-0,388 und lagen alle auf einem signifikanten Niveau. Die soziale Domäne wies zu Baseline eine schwache Korrelation (0,169, $p=0,068$) auf und in Jahr 3 ebenfalls (0,289, $p=0,004$). Die Scores einzelnen Items reichten von 0,205-0,323 und waren alle signifikant. Die emotionale Domäne wies zu Baseline keine Korrelation auf, zeigte jedoch in Jahr 3 eine schwache Korrelation (0,320, $p=0,001$). Die einzelnen Items wiesen schwache Korrelationen auf, die von 0,125-0,335 reichten und meist signifikant waren. Die Domäne Überzeugungen wies zu Baseline keine Korrelation, in Jahr 3 zeigte sich eine schwache

Korrelation (0,257, $p=0,011$). Die Korrelationen der einzelnen Items reichten von 0,212 bis 0,257 und waren alle signifikant. Die Domäne Zukunft zeigte zu Baseline keine Korrelation, jedoch in Jahr 3 eine schwache positive Korrelation (0,241, $p=0,017$). Die einzelnen Items wiesen schwache positive Korrelationen im Bereich von 0,167-0,277 auf. Der QoLISSY® - Gesamt-Summen-Score wies eine schwache positive Korrelation im dritten Jahr auf (0,358, $p=0,001$), jedoch keine Korrelation zu Baseline.

Selbstberichts-Version

Die emotionale Domäne wies zu Baseline keine Korrelation auf, in Jahr 3 zeigte eine schwache positive Korrelation von 0,235 ($p=0,020$). Die Items "Sich anders fühlen als andere", "Unsicher wegen der Größe" und "Traurig wegen der Größe" wiesen schwache positive Korrelationen auf (0,257 $p=0,011$; 0,308 $p=0,002$; 0,257, $p=0,011$). Zu Baseline wies die körperliche Domäne eine schwach positive Korrelation auf (0,273, $p=0,020$) und in Jahr 3 ebenfalls (0,319, $p=0,001$). Die Items "Hindert mich daran, Dinge zu tun", "Ich bin von anderen abhängig", "Ich schaue zu anderen auf, wenn ich spreche" und "Ich kann nicht auf Fahrgeschäfte gehen" wiesen ebenfalls schwache positive Korrelationen auf (0,213 $p=0,035$, 0,207, $p=0,040$, 0,294 $p=0,003$, 0,308 $p=0,001$). Die soziale Domäne wies zu Baseline eine schwache positive Korrelation auf (0,215, $p=0,069$), ebenso in Jahr 3 (0,306, $p=0,002$). Alle Items dieser Domäne wiesen eine schwache positive Korrelation mit dem z-Score Körpergröße auf, ausgenommen der Items "Probleme bei der Beschaffung von Kleidung" und "Es tut weh, ausgegrenzt zu werden", die jeweils keine Korrelation aufwiesen. Der QoLISSY® - Gesamt-Summen-Score wies sowohl zu Beginn als auch im dritten Jahr eine schwache positive Korrelation auf (0,215 $p=0,069$ bzw. 0,306 $p=0,002$).

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass über einen Zeitraum von drei Jahren bei mit Vosoritid-behandelten Patienten eine Zunahme der Körpergröße einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat.

4.3.2.3.3.1.7 Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-203: Operationalisierung von Endpunkt Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	<p>Der Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM®-II) ist ein Instrument zur Bewertung der funktionellen Unabhängigkeit von Kindern und Jugendlichen aus der Perspektive der Eltern bzw. Betreuer.</p> <p>Das WeeFIM®-Instrument misst die funktionelle Leistungsfähigkeit in den drei Bereichen Selbstversorgung mit 8 Items [Punktzahlbereich 8 bis 56], Mobilität mit 5 Items [Punktzahlbereich 8 bis 35], und Kognition mit 5 Items [Wertebereich 8 bis 35]) und liefert einen Gesamtwert zwischen 18 und 126 [28, 29].</p> <p>Die 18 Items werden auf einer Ordinalskala von 1-7 bewertet (1=totale Unterstützung, 2=ausgeprägte Unterstützung, 3=mäßige Unterstützung, 4= minimale Unterstützung,</p>

<p>5=Beaufsichtigung/Einrichtung, 6=eingeschränkte Unabhängigkeit, 7=komplette Unabhängigkeit).</p> <p>Höhere Werte spiegeln eine größere funktionale Unabhängigkeit in diesen Bereichen wider.</p> <p>Es wurden die Skalen für Kinder und Jugendliche verwendet.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum ist der Gegenwärtige Zeitpunkt.</p> <p>WeeFIM®-II wurde in der Studie BMN 111-302 zu folgenden Zeitpunkten angewandt: Woche 26 (± 7 Tage), Woche 52 (± 7 Tage), Woche 78 (± 7 Tage), Woche 104 (± 7 Tage), Woche 130 (± 7 Tage), Woche 156 (± 7 Tage), Woche 182 (± 7 Tage), Woche 208 (± 7 Tage), Woche 234 (± 7 Tage), und Woche 260 (± 7 Tage). Bei Probanden die bereits mehr als 5 Jahre in Behandlung mit Vosoritid waren, wurde noch eine zusätzliche Messung in Woche 312 (± 7 Tage) und alle 52 Wochen danach durchgeführt.</p> <p>Es wurden keine abgeleiteten Berechnungen für den WeeFIM® durchgeführt. Wenn einzelne Items (Fragen) innerhalb einer Domäne fehlten, wurde das Item-Ergebnis gemäß der Anleitung im WeeFIM® Clinical Guide v 6.4 2016 auf 1 zurückgeführt. Wenn alle Items für einen Domänen-Score fehlten, wurde der Domänen-Score als fehlend betrachtet und der Gesamtscore wurde nicht berechnet.</p> <p>Obwohl jede Domäne zusammengefasst wurde, so dass alle Aspekte dieser validierten Skala berichtet wurden, wurde der Kognitionsaspekt des WeeFIM® (Subtotalwert Kognition) als nicht relevant für Probanden mit ACH angesehen.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgte tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. Und 75. Perzentile, Bereich Minimum / Maximum, Anzahl der in die Analyse einfließenden Probanden) für den Gesamtscore als auch für die drei Domänen für jeden Erhebungszeitpunkt. Zudem wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt (Woche 26 und 52) berechnet.</p> <p>Als klinische Relevanzschwelle wird ein Wert für die Selbstversorgung von 3,3 bis 5,0 genannt. Die Analyse erfolgte auf Basis der FAS Population, die alle in Studie BMN 111-302 eingeschlossenen Probanden umfasst.</p>	
BMN 111-202	Nicht zutreffend
BMN 111-205	Nicht zutreffend
BMN 111-208	Nicht zutreffend

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Erhebung der Ergebnisse konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM® als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) handelt.

Es wurden keine offensichtlichen Veränderungen der WeeFIM®-Scores im Laufe der Zeit beobachtet. Ein Balkendiagramm der Gesamtscores über die Zeit ist in Abbildung 4-45 dargestellt.

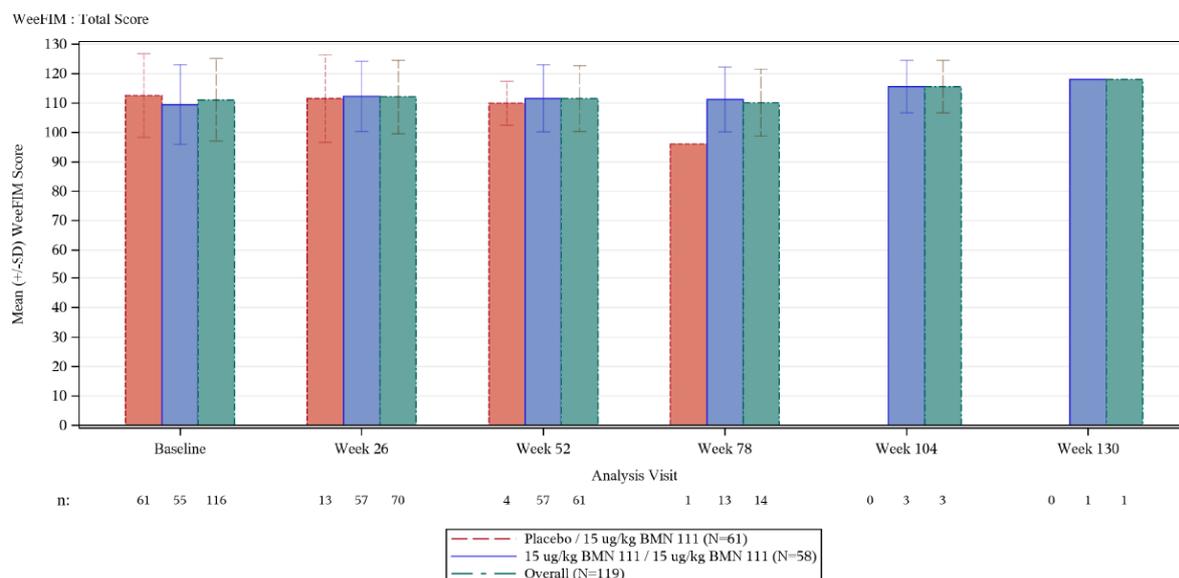


Abbildung 4-45: Balkendiagramm der funktionalen Unabhängigkeitsmessung für Kinder (WeeFIM®) im Zeitverlauf (FAS) (Studie BMN 111-302) – Weitere Untersuchungen

Quelle: vorläufiger CSR BMN 111-302 vom 17. Juni 2020; Datenschnitt: 31. Oktober 2019 Abbildung 14.2.9.1A (Seite 4 von 4)

4.3.2.3.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-204: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BMN 111-302	Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“). Es wurden Inzidenz, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament aller UE erhoben, die am oder vor dem Datum des Daten-Cut-offs gemeldet wurden. Bei Probanden die, während der BMN 111-301 Studie Vosoritid erhielten „(vos/vos)-Gruppe“, wurden Ereignisse,

die auf dem Anamnesebogen vor der Studie BMN 111-302 erfasst wurden, als UE betrachtet und in die Berichterstattung einbezogen.

Nach Einholung der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst, die in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen stehen.

Das Auftreten der UE wurde ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder 4 Wochen nach der Studienvsiste bei vorzeitigem Abbruch, falls dies später war) bewertet. In den Analysen sind UE mit Beginn oder Verschlimmerung nach Beginn der Studienmedikation eingeschlossen.

Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UEs nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.

Die Patienten wurden am Tag 1, 2, 3 für jeweils 1 Stunde und ab Tag 4 für jeweils 30 Minuten nach der Injektion überwacht und UEs aufgezeichnet. Die UEs wurden in Woche 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91 und 104 (± 7 Tage) und ab Woche 104 jeweils alle 26 Wochen bis Woche 312 und, dann alle 52 Wochen oder in der Studienvsiste bei vorzeitigem Abbruch erhoben. In den ersten 52 Wochen wurde der Betreuer alle 4 Wochen (± 10 Tage) durch einen Studienmitarbeiter kontaktiert, falls in den vorangegangenen 4 Wochen keine Studienbesuche oder Kontakte stattgefunden hatten. Nach Woche 52 erfolgte die Kontaktaufnahme durch den Studienmitarbeiter alle 8 Wochen (± 10 Tage). Während dieser Kontakte erkundigte sich das Studienpersonal gezielt nach der Dosisverabreichung und dem Auftreten von UEs und SUEs. Informationen zu allen UEs und SUEs wurden sowohl in der Krankenakte des Probanden als auch im elektronischen UE-Fallberichtsformular (eCRF) festgehalten. Bei Probanden, die vorzeitig die Behandlung beendet hatten und nicht in der Lage waren für die verbleibenden Beurteilungen in der Klinik zu erscheinen, wurden für den Rest der Studie alle 6 Monate telefonisch kontaktiert.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 eingestuft. Alle Medikamente wurden mit dem World Health Organization Drug (WHO Drug) Wörterbuch (Version März 2021) kodiert.

ACH-bezogene UEs wurden während der medizinischen Überprüfung von eindeutigen PTs identifiziert.

Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis Vosoritid in der BMN 111-302 Studie erhalten haben.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation oder zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related)
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3)
- UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5
- UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ aller Probanden
- UE nach SOC pro Jahr (Jahr 1-4)

- UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ aller Probanden
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse

UE von Interesse; SOC-übergreifende UE-Auswertungen (präspezifiziert):

	Vorgehen
Reaktionen an der Einstichstelle	UE mit einem MedDRA High Level Term (HLT) von „Reaktion an der Injektionsstelle“. Es gab eine Änderung in der Berichtsmethode der Reaktionen an der Einstichstelle zwischen den Studien BMN 111-301 und BMN 111-302. In BMN 111-301 wurde jede Reaktion an der Einstichstelle, unabhängig von ihrem Schweregrad und ihrer Dauer, als UE dem eCRF gemeldet. In der Studie BMN 111-302 wurde eine Reaktion an der Einstichstelle nur dann als UE dem eCRF gemeldet, wenn das Ereignis (a) mindestens den Schweregrad 2 oder höher aufwies oder (b) nach Meinung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren als klinisch bedeutsam eingestuft wurde – die Reaktion an der Einstichstelle (außer Blutergüssen) dauerte > 24 Stunden oder trat erneut auf oder begann > 24 Stunden nach der letzten Injektion oder es wurde eine Veränderung der Dauer oder Häufigkeit über einen bestimmten Zeitraum im Vergleich zu früheren Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet.
Blutdruck-Senkung	PT zur Identifizierung des ambulant erniedrigten Blutdruckes, Blutdruck erniedrigt, diastolischer Blutdruck erniedrigt, orthostatischer Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erniedrigt, systolischer inspiratorischer Blutdruck erniedrigt, diastolische Hypotonie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie.
Änderung der Herzfrequenz	PT: Atrial tachycardia, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Rebound tachycardia, Sinus tachycardia, Supraventricular tachycardia, Tachycardia, Tachycardia paroxysmal, Ventricular tachycardia, Bradycardia
Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms)	UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT
Algorithmische Anaphylaxie-SMQ	UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit engem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang aus verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen.
UEI: Unerwünschtes Ereignis von Interesse; HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis	

- UE von besonderem Interesse (präspezifiziert)

AESI	Vorgehen
Frakturen	PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern
Epiphysenlösung des Femurkopfs	UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung

	Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen	UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch
AESI: Adverse event of special interest; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis		
<p>Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Daten, die darauf hindeuteten, dass es sich bei einem Probanden um einen potenziellen Non-Responder handelt, lösten eine Überprüfung aller verfügbaren Informationen zu diesem Probanden durch das DMC aus. Eine DMC-Prüfung sollte erfolgen, wenn ein Proband eine Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von < 3,5 cm/Jahr aufwies, gemessen über zwei separate und aufeinanderfolgende 6-Monats-Zeiträume. Die Sitzungen fanden alle 6 Monate statt und wurden mit denen der Studie 301 kombiniert.</p> <p>Das DMC gab Empfehlungen, ob und wann die Vosoritid-Behandlung vorübergehend oder dauerhaft abgebrochen werden sollte.</p>		
BMN 111-202	<p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>UE wurden für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum, den Verlängerungszeitraum (18 Monate) und den gesamten Studienzeitraum (24 Monate) erfasst. Für jeden dieser Zeiträume wurden alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation im entsprechenden Zeitraum erhielten und über Daten nach der Behandlung verfügten, in die Sicherheitsanalyse einbezogen.</p> <p>UE wurden während des Screenings, Tag 1, 2, 3, 4, 10 (± 1), 15 (± 1), 22 (± 1), 29 (± 1), 42 (± 7), 85 (± 7), 127 (± 7) und 183 (± 7) sowie an der Nachuntersuchung an Tag 208 (± 7) oder in der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch erhoben.</p> <p>Es wurden Inzidenz, Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament aller UE erhoben. Sofern nicht anders angegeben, wurde die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis als Baseline für die Sicherheits-Endpunkte definiert. Die Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, einschließlich n, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum. Die Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde berechnet, wenn sowohl Daten für Baseline als auch nach Baseline vorlagen.</p> <p>Die Sicherheitsdaten werden für jede Kohorte einzeln und zusammengefasst dargestellt, für den gesamten Studienzeitraum (24 Monate) auch pro Dosisstufe.</p> <p>Probanden in den Kohorten 1 und 2 waren in mehreren Dosisstufen vertreten und wurden für jede Dosisstufe, die sie erhielten, einmal berücksichtigt. Es wurden die folgenden Regeln angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs wurden der Dosis zugeordnet, die am Tag des Beginns des UE eingenommen wurde. • Für Mittelwertberechnungen bei Visiten im Verlauf der Studie wurden die Bewertungen am Tag der Dosis Eskalation unter der vorherigen Dosis zusammengefasst. • Für Mittelwertberechnungen für Bewertungen vor und nach einer Dosis an einem bestimmten Tag wurden die Bewertungen am Tag der Eskalation unter der neuen Dosis zusammengefasst. <p>Für Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, wurden alle Sicherheitsbewertungen innerhalb von 30 Tagen ab dem Datum des Behandlungsabbruchs eingeschlossen.</p> <p>Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.</p> <p>Grundgesamtheit für die Analyse war die Sicherheits-Population, definiert als alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die Sicherheitsanalyse im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie im gesamten Studienzeitraum verwendet wurden. Zusätzlich gab es die Sicherheits-Population der Verlängerungsphase besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im Verlängerungszeitraum erhielten.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE/SUE • Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten • Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related) • UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5 • UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm • UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm <p>Ein unabhängiges DMC überwachte die Erhebung der Sicherheitsdaten. Die Überprüfung erfolgte etwa alle 4-6 Monate, einschließlich der Überprüfung der Daten von Sentinel-Dosierungen für jede Dosisstufe. Das DMC konnte auch Empfehlungen zum Abbruch oder zur Fortsetzung der Studie auf Probanden- und/oder auf Kohortenebene gemäß den vordefinierten Abbruchkriterien oder Empfehlungen für Dosisanpassungen für jede Kohorte geben.</p>
BMN 111-205	<p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Das Auftreten der UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung bis 4 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments (oder 4 Wochen nach der Studienvisite bei vorzeitigem Abbruch, falls dies später war) erfasst. Nach Einholung der informierten Zustimmung, aber vor Beginn der Studienbehandlung, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst, die in Verbindung mit protokollbedingten Eingriffen stehen.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UE nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4.0), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.</p> <p>UE wurden an Tag 1, in Woche 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91, 104, 117, 130, 143, 156, 169, 182, 195, 208, 221, 234, 247 und 260 (± 14 Tage) erhoben, sowie in Woche 286 und 312 im Falle einer Studienteilnahme von mehr als 5 Jahren. Der Baseline-Besuch für BMN 111-205 fand am gleichen Tag statt wie der abschließende Behandlungsbesuch und der Besuch zum Abschluss der Studie (Monat 24) für BMN 111-202.</p> <p>Zusätzlich war eine telefonische Kontaktaufnahme eines Studienmitarbeiters mit der Betreuungsperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) erforderlich, wenn in den vorangegangenen 4 Wochen keine Klinikbesuche oder Telefonate stattgefunden haben, um gezielt nach Dosisverabreichung, UE und SUE zu fragen. Nach Woche 104 hat der Kontakt alle 8 Wochen (± 10 Tage) stattgefunden. Informationen zu allen UE und SUE sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF aufgezeichnet werden.</p> <p>Zwischen den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 gab es folgenden Unterschied: In Studie BMN 111-202 wurde jede Reaktion an der Injektionsstelle, unabhängig von ihrem Schweregrad und ihrer Dauer, als UE auf dem eCRF gemeldet. In Studie BMN 111-205 wurde eine Reaktion an der Injektionsstelle nur dann als UE auf dem eCRF gemeldet, wenn das Ereignis (a) mindestens den Schweregrad 2 oder höher hatte oder (b) nach Meinung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren als klinisch bedeutsam erachtet wurde: - die Reaktion an der Injektionsstelle (ausgenommen Blutergüsse) dauerte >24 Stunden oder trat erneut auf oder begann >24 Stunden nach der letzten Injektion oder es wurde eine Veränderung der Dauer oder Häufigkeit über einen bestimmten Zeitraum im Vergleich zu früheren Reaktionen beobachtet.</p> <p>Laufende UE mit einem Beginn in Studie BMN 111-202, die in Studie BMN 111-205 fortgesetzt wurden, wurden in den Anamnesedaten von BMN 111-205 erfasst, um die Erfassung eines Enddatums zu ermöglichen. Falls dieses verfügbar, sind sie folglich in der Analyse der Studie BMN 111-205 enthalten.</p> <p>Aus administrativen Gründen hatten 2 Probanden in Kohorte 3 (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) eine Lücke von 3 Monaten und ein Proband eine Lücke von 1 Tag zwischen dem Ende der Studie BMN 111-202</p>

und der Einschreibung in BMN 111-205. Diese Probanden wurden kontinuierlich von Tag 1 in BMN 111-202 bis zum Daten-Stichtag in BMN 111-205 evaluiert. Für den Zweck der Analysen wird diese Lücke zwischen den 2 Studien daher als eine Behandlungsunterbrechung betrachtet und dieser Zeitraum in den Analysen mitgezählt. Die einzigen in dem Zeitraum zwischen den 2 Studien berichteten Daten wurden nur auf dem Anamnesebogen erfasst. Die in diesem Zeitraum berichteten UE wurden in die Sicherheitsanalysen einbezogen.

Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.

Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Die Analysen umfassen Auswertungen bis zum Daten-Stichtag oder 30 Tage nach Absetzen der Behandlung, falls dies zuerst eintrat. Es werden sowohl inzidenz- als auch expositionsbereinigte Raten angegeben. Es werden Daten für die Gesamtpopulation sowie für die einzelnen Kohorten, basierend auf den Kohorten der übergeordneten Studie BMN 111-202, angegeben.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE/SUE
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related)
- UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5
- UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse
- UE von Interesse; SOC-übergreifende UE-Auswertungen (präspezifiziert):

	Vorgehen
Reaktionen an der Einstichstelle	MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“* *Eine Reaktion an der Injektionsstelle wurde als UE auf dem eCRF gemeldet, wenn das Ereignis (a) mindestens den Schweregrad 2 oder höher hatte oder (b) nach Meinung des Prüfarztes unter Berücksichtigung der folgenden Faktoren als klinisch bedeutsam erachtet wurde: - die Reaktion an der Injektionsstelle (ausgenommen Blutergüsse) dauerte >24 Stunden oder trat erneut auf oder begann >24 Stunden nach der letzten Injektion oder es wurde eine Veränderung der Dauer oder Häufigkeit über einen bestimmten Zeitraum im Vergleich zu früheren Reaktionen beobachtet.
Hypotonie	PT: Blood pressure ambulatory decreased, Blood pressure decreased, Blood pressure diastolic decreased, Blood pressure orthostatic decreased, Blood pressure systolic decreased, Blood pressure systolic inspiratory decreased, Diastolic hypotension, Hypotension, Orthostatic hypotension PT zur Identifizierung von Ereignissen, die häufig mit Hypotonie (symptomatisch) einhergehen: fatigue, nausea, loss of consciousness, vision blurred, cold sweat, dizziness, syncope, presyncope.

	Ereignisse, die auf eine Hypotonie hindeuten	PT: Fatigue, Nausea, Loss of consciousness, Vision blurred, Cold sweat, Dizziness, Syncope, Presyncope.
	Änderung der Herzfrequenz	PT: Atrial tachycardia, Postural orthostatic tachycardia syndrome, Rebound tachycardia, Sinus tachycardia, Supraventricular tachycardia, Tachycardia, Tachycardia paroxysmal, Ventricular tachycardia, Bradycardia
	Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms)	UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT
	Algorithmische Anaphylaxie-SMQ	UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit engem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit weitem Umfang aus verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen.
HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis		
	<ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (präspezifiziert) 	
	AESI	Vorgehen
	Frakturen	PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern
	Epiphysenlösung des Femurkopfs	UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung
	Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen	UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch
AESI: Adverse event of special interest; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis		
	<p>Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) fungierte als Beratungsgremium für den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich Erhebung der Sicherheitsdaten. Die Überprüfung der Daten durch das DMC erfolgt in regelmäßigen Abständen während der Studie (etwa alle 6 Monate).</p>	
BMN 111-208	<p>Anzahl und Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>Das Auftreten der UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung, entweder ab dem Beginn der Studie 111-206 (Vosoritid/Vosoritid-Gruppe) oder ab dem Beginn der Studie 111-208 (Placebo/Vosoritid-Gruppe) erfasst. Beobachtungen fanden nach jeder Verabreichung einer Dosis statt und die gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden entsprechend dokumentiert. Nach den Injektionen wurden Überwachungen von vier Stunden, zwei Stunden oder 30 Minuten durchgeführt.</p> <p>Der für die Betreuung des Probanden verantwortliche Prüfarzt oder ein qualifizierter medizinischer Beauftragter bewertete die UE nach Schweregrad (gemäß National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 4.03), Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie Klassifizierung als SUE.</p> <p>UE wurden an Tag 1, in Woche 13, 26, 39, 52 und 78 bei Patienten in Behandlung erhoben. In Woche 104, 130, 156, 182, 208, 234 und 260 (± 7 Tage) und folgend in Woche 286 und 312 (± 14 Tage) für Patienten, die die Behandlung abbrachen, aber weiter an der Studie teilnahmen.</p>	

Zusätzlich war eine telefonische Kontaktaufnahme eines Studienmitarbeiters mit der Betreuungsperson etwa alle 4 Wochen (± 10 Tage) erforderlich, wenn in den vorangegangenen 4 Wochen keine Klinikbesuche oder Telefonate stattgefunden haben, um gezielt nach Dosisverabreichung, UE und SUE zu fragen. Nach Woche 104 hat der Kontakt alle 8 Wochen (± 10 Tage) stattgefunden. Informationen zu allen UE und SUE sollten in der Krankenakte des Probanden und im eCRF aufgezeichnet werden.

Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.

Grundgesamtheit für die Analyse war die Safety-Population, definiert als alle Probanden im Full Analysis Set, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtrate UE/SUE
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisreduktion führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zur Dosisunterbrechung führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die zum Studienabbruch führten
- Gesamtrate der UE/SUE, die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden (treatment-related)
- Tod
- UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5
- UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- UE nach PT (unabhängig vom Schweregrad), bei $\geq 10\%$ der Probanden in einem Studienarm
- Gesamtrate UE von besonderem Interesse
- UE von Interesse; SOC-übergreifende UE-Auswertungen (präspezifiziert):

	Vorgehen
Reaktionen an der Einstichstelle	MedDRA HLT (high level term) „Injection site reaction“* *ISRs wurden unabhängig von Schweregrad und Dauer gemeldet. A) Ein einziges Anzeichen oder Symptom führte zu einer Einordnung als unerwünschtes Ereignis. B) Mehrere Anzeichen oder Symptome führten zu einer Einordnung als „Injection site reaction“ (Reaktion an der Einstichstelle)
Hypotonie	PT: Blutdruck ambulant erniedrigt, Blutdruck gesunken, Blutdruck diastolisch gesunken, Blutdruck orthostatisch gesunken, Blutdruck systolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch inspiratorisch erniedrigt, Diastolische Hypotension, Hypotension, Orthostatische Hypotension.
Änderung der Herzfrequenz	PT: Vorhofftachykardie, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, Rebound-Tachykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, paroxysmale Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie.
Hypersensitivität SMQ (SMQ narrow terms)	UE mit einem in der MedDRA Hypersensitivitäts-SMQ (narrow terms) enthaltenen PT
Algorithmische Anaphylaxie-SMQ	UE mit einem PT, der in der MedDRA-SMQ für anaphylaktische Reaktionen enthalten ist, mit einer zusätzlichen zeitlichen Einschränkung: ein PT mit engem Umfang zu einem beliebigen Zeitpunkt oder zwei PTs mit

		weitem Umfang aus verschiedenen Klassen, wobei beide PTs innerhalb von 24 Stunden nach der gleichen Dosis liegen. Bei keinem Patienten traten Ereignisse auf, die den Kriterien des National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN) entsprechen.
		HLT: High-level term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; UE: Unerwünschtes Ereignis
		<ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse (präspezifiziert)
		Vorgehen
Frakturen		PT enthält den Begriff „Fraktur“, sowie PTs von Knochenfragmentierung, Knochenfissur, skapulothorakale Dissoziation und Thoraxwandflattern
Epiphysenlösung des Femurkopfs		UE mit PT: Epiphysenstörung, Epiphysenverletzung Es wurden keine Epiphysenstörungen oder Epiphysenverletzungen gemeldet.
Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen		UE mit einem PT: Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers, Osteonekrose des äußeren Gehörganges, Nekrose ischämisch
		AESI: Adverse event of special interest; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis
<p>Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) fungierte als Beratungsgremium für den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich Erhebung der Sicherheitsdaten. Die Überprüfung der Daten durch das DMC erfolgt in regelmäßigen Abständen während der Studie (etwa alle 6 Monate oder ad hoc, wenn angegeben).</p>		

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Kohorten und deren noch laufende Verlängerung. Aufgrund des einarmigen oder sequenziellen Kohorten-Studiendesigns und des Fehlens einer Randomisierung können die Ergebnisse potenziell verzerrt sein. Probanden und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in allen drei Studien ein unabhängiges Datenkomitee die Sicherheitsdaten in regelmäßigen Abständen überprüft hat, die Erhebung der Sicherheitsdaten konsistent beschrieben ist, die angewendeten statistischen Methoden adäquat waren und die Darstellung transparent erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann deshalb für alle drei Studien ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential in allen drei Studien auf Ebene des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse als niedrig einzustufen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie BMN 111-302

Gesamtraten UE, SUE

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse – Sicherheitspopulation – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Probanden mit jeglichen UE, n (%) ^a	49 (80,3)	58 (100,0)	107 (89,9)
UE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	0
UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	9 (14,8)	12 (20,7)	21 (17,6)
UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	0
UE, die zum Abbruch der Studie führten	0	0	0
UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	0	0
Probanden mit jeglichen SUE, n (%) ^a	3 (4,9)	7 (12,1)	10 (8,4)
SUE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	0
SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	1 (1,6)	3 (5,2)	4 (3,4)
SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	0
SUE, die zum Abbruch der Studie führten	0	0	0
SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	0	0
Probanden mit jeglichen UE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden, n (%) ^{a, b}	6 (9,8)	53 (91,4)	59 (49,6)
SUE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden	0	0	0
Probanden mit jeglichen UE von NCI CTCAE Grad ≥ 3, n (%) ^a	2 (3,3)	6 (10,3)	8 (6,7)
Probanden, die gestorben sind, n (%) ^a	0	0	0
<p>UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, standardisierte MedDRA-Abfrage.</p> <p>SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.</p> <p>^aDie Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.</p> <p>^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.1.1 und Tabelle 14.3.1.1.1.</p>			

Die meisten Probanden (107/119 (89,9%)) erfuhren mindestens 1 UE während der Studie. Von diesen traten bei 21 Probanden (17,6 %) UEs auf, die zu einer Dosisunterbrechung führten. Bei keinem Probanden trat ein Ereignis auf, das zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führte (Tabelle 4-205).

SUE wurden bei 10/119 (8,4%) Probanden berichtet, die bei 4 Probanden (3,4%) zu einer Dosisunterbrechung führten (Tabelle 4-205).

UE nach Schweregrad CTCAE-Grad 1-5

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, nach höchstem CTCAE-Grad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Probanden mit jeglichen UE	49 (80,3)	58 (100,0)	107 (89,9)
Grad 1	22 (36,1)	28 (48,3)	50 (42,0)
Grad 2	25 (41,0)	24 (41,4)	49 (41,2)
Grad 3	2 (3,3)	5 (8,6)	7 (5,9)
Grad > 3	0	1 (1,7)	1 (0,8)

UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Bevorzugter Begriff; SOC, Systemorganklasse; plc, Placebo; vos, Vosoritid.

SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.

^aDie Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC/PT wurden nur einmal für diese SOC/PT mit dem höchsten CTCAE-Grad gezählt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.3.4.1 und Tabelle 14.3.1.2.1.1.

Die Gesamtinzidenz von UE jeglichen Grades betrug 107/119 (89,9%). Die Mehrheit (nach höchstem CTCAE-Grad) war Grad 1 (leicht) bei 50/119 (42,0%) Probanden; 49/119 (41,2%) Probanden erlebten einen Grad 2 (moderat). Bei sieben Probanden (5,9 %) traten Ereignisse des Grades 3 auf und bei 1 Probanden (0,8 %) trat ein Ereignis des Grades 4 auf. Im Rahmen der Studie wurden keine Todesfälle berichtet (Tabelle 4-206).

Zu den häufigsten Grad-2-Ereignissen insgesamt (nach höchstem CTCAE-Grad) gehörten Nasopharyngitis (30 [25,2 %]), Infektionen der oberen Atemwege (19 [16,0 %]), Otitis media (11 [9,2 %]), Pyrexie und Kopfschmerzen 7 (5,9 %) und Urtikaria an der Injektionsstelle 6 (5,0 %).

Insgesamt gab es 7 Probanden mit 11 Ereignissen des Grades 3, darunter Knie deformität (2 Probanden, 1,7%), Influenza, Otitis media chronica, Hüftdeformität, Schlafapnoe-Syndrom, Rückenmarksverletzung, Syringomyelie und Radiusfraktur (jeweils 1 Proband, 0,8%). Ein Grad-4-Ereignis einer Appendizitis wurde bei 1 Probanden (0,8 %) berichtet. Alle Ereignisse der Grade 3 und 4 wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet und keines führte zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments.

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 10\%$ der Probanden auftraten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	Plc/vos (N=61)		Vos/vos (N=58)		Insgesamt (N=119)	
	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	84,16	-	136,09	-	220,25
Probanden mit jeglichen UE	49 (80,3)	297 (3,5)	58 (100,0)	7628 (56,0)	107 (89,9)	7925 (36,0)
Infektionen und Infestation	38 (62,3)	102 (1,2)	46 (79,3)	192 (1,4)	84 (70,6)	294 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	11 (18,0)	21 (0,2)	53 (91,4)	7017 (51,6)	64 (53,8)	7038 (32,0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (29,5)	30 (0,4)	26 (44,8)	73 (0,5)	44 (37,0)	103 (0,5)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	16 (26,2)	27 (0,3)	24 (41,4)	51 (0,4)	40 (33,6)	78 (0,4)
Gastrointestinale Erkrankungen	15 (24,6)	33 (0,4)	24 (41,4)	67 (0,5)	39 (32,8)	100 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	12 (19,7)	24 (0,3)	20 (34,5)	62 (0,5)	32 (26,9)	86 (0,4)
Ohr- und Labyrinthkrankungen	8 (13,1)	10 (0,1)	17 (29,3)	38 (0,3)	25 (21,0)	48 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	8 (13,1)	14 (0,2)	16 (27,6)	35 (0,3)	24 (20,2)	49 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (13,1)	8 (0,1)	16 (27,6)	21 (0,2)	24 (20,2)	29 (0,1)
Untersuchungen	2 (3,3)	2 (0,0)	12 (20,7)	35 (0,3)	14 (11,8)	37 (0,2)

UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse; plc, Placebo; vos, Vosoritid.
 Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.3.1.1 und Tabelle 14.3.

Insgesamt waren die häufigsten SOCs Infektionen und Infestationen (84 [70,6%] Probanden), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort (64 [53,8%] Probanden), gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems (44 [37,0%] Probanden), Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und Bindegewebserkrankungen (40 [33,6%] Probanden), Magen-

Darm-Erkrankungen (39 [32,8%] Probanden), und Atemwegs-, Thorax- und Mediastinal Erkrankungen (32 [26,9%] Probanden).

Die Ereignisraten waren am höchsten in den SOC's Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (32,0 SUEs/Personenjahr), gefolgt von Infektionen und Infestationen (1,3 UE/Personenjahr). Die Ereignisraten für alle anderen SOC's lagen bei < 1 UE/Personenjahr. Die höhere Ereignisrate für die allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurde weitgehend durch UE im Zusammenhang mit Reaktionen an der Einstichstelle verursacht.

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, die bei ≥10% der Probanden insgesamt berichtet wurden, nach bevorzugtem Begriff – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	Plc/vos (N=61)		Vos/vos (N=58)		Insgesamt (N=119)	
	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	84,16	-	136,09	-	220,25
Probanden mit jeglichen UE	49 (80,3)	297 (3,5)	58 (100,0)	7628 (56,0)	107 (89,9)	7925 (36,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	0	0	42 (72,4)	2277 (16,7)	42 (35,3)	2277 (10,3)
Rötung der Injektionsstelle	0	0	41 (70,7)	3987 (29,3)	41 (34,5)	3987 (18,1)
Nasopharyngitis	16 (26,2)	29 (0,3)	22 (37,9)	44 (0,3)	38 (31,9)	73 (0,3)
Kopfschmerzen	12 (19,7)	22 (0,3)	17 (29,3)	54 (0,4)	29 (24,4)	76 (0,3)
Pyrexie	9 (14,8)	10 (0,1)	20 (34,5)	25 (0,2)	29 (24,4)	35 (0,2)
Infektion der oberen Atemwege	11 (18,0)	16 (0,2)	15 (25,9)	18 (0,1)	26 (21,8)	34 (0,2)
Erbrechen	8 (13,1)	9 (0,1)	17 (29,3)	29 (0,2)	25 (21,0)	38 (0,2)
Schwellung der Injektionsstelle	0	0	23 (39,7)	322 (2,4)	23 (19,3)	322 (1,5)
Husten	7 (11,5)	8 (0,1)	12 (20,7)	20 (0,1)	19 (16,0)	28 (0,1)
Mittelohrentzündung	6 (9,8)	8 (0,1)	12 (20,7)	20 (0,1)	18 (15,1)	28 (0,1)
Arthralgie	6 (9,8)	8 (0,1)	11 (19,0)	16 (0,1)	17 (14,3)	24 (0,1)
Schmerzen in den Extremitäten	5 (8,2)	6 (0,1)	11 (19,0)	18 (0,1)	16 (13,4)	24 (0,1)
Ohrenschmerzen	1 (1,6)	1 (0,0)	12 (20,7)	20 (0,1)	13 (10,9)	21 (0,1)
Gastroenteritis viral	5 (8,2)	6 (0,1)	8 (13,8)	8 (0,1)	13 (10,9)	14 (0,1)
Influenza	3 (4,9)	3 (0,0)	10 (17,2)	13 (0,1)	13 (10,9)	16 (0,1)

UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Bevorzugter Begriff; plc, Placebo; vos, Vosoritid.
 Unerwünschte Ereignisse, die nach Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden

berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten einer SUE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.3.2.1 und Tabelle 14.3.

Insgesamt waren die häufigsten UE Reaktionen an der Einstichstelle (35,3%), Erythem an der Injektionsstelle (34,5%), Nasopharyngitis (31,9%), Kopfschmerzen und Pyrexie (24,4%), Infektionen der oberen Atemwege (21,8%) und Erbrechen (21,0%). Die UE mit den höchsten Ereignisraten waren Erytheme an der Injektionsstelle (18,1 UE/Personenjahr); Reaktionen an der Injektionsstelle (10,3 UE/Personenjahr); Schwellung an der Injektionsstelle (1,5 UE/Personenjahr).

Alle anderen berichteten UE hatten Ereignisraten von <1,0 UE/Personenjahr. Diese UE waren entweder konsistent mit Ereignissen bezüglich Reaktionen an der Einstichstelle, die nach lokaler Verabreichung der Behandlung beobachtet werden, oder allgemeine Atemwegsinfektionen, die routinemäßig bei pädiatrischen Patientenpopulation beobachtet werden.

UE nach SOC (unabhängig von Schweregrad)

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 1 – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)		15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58)		Insgesamt (N=119)	
	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	60,94	-	57,96	-	118,90
Probanden mit jeglichen UE	49 (80,3)	243 (4,0)	57 (98,3)	7330 (126,5)	106 (89,1)	7573 (63,7)
Infektionen und Infestation	38 (62,3)	89 (1,5)	38 (65,5)	100 (1,7)	76 (63,9)	189 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	11 (18,0)	18 (0,3)	52 (89,7)	6984 (120,5)	63 (52,9)	7002 (58,9)
Gastrointestinale Erkrankungen	15 (24,6)	27 (0,4)	20 (34,5)	46 (0,8)	35 (29,4)	73 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (21,3)	19 (0,3)	22 (37,9)	34 (0,6)	35 (29,4)	53 (0,4)
Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes	12 (19,7)	20 (0,3)	16 (27,6)	24 (0,4)	28 (23,5)	44 (0,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	9 (14,8)	21 (0,3)	14 (24,1)	32 (0,6)	23 (19,3)	53 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	7 (11,5)	10 (0,2)	14 (24,1)	23 (0,4)	21 (17,6)	33 (0,3)
Ohr- und Labyrinthkrankungen	8 (13,1)	9 (0,1)	11 (19,0)	24 (0,4)	19 (16,0)	33 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (13,1)	8 (0,1)	10 (17,2)	14 (0,2)	18 (15,1)	22 (0,2)
Untersuchungen	1 (1,6)	1 (0,0)	8 (13,8)	30 (0,5)	9 (7,6)	31 (0,3)
Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung	4 (6,6)	4 (0,1)	3 (5,2)	4 (0,1)	7 (5,9)	8 (0,1)
Vaskuläre Erkrankungen	4 (6,6)	4 (0,1)	3 (5,2)	4 (0,1)	7 (5,9)	8 (0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (3,3)	4 (0,1)	4 (6,9)	4 (0,1)	6 (5,0)	8 (0,1)
Psychiatrische Erkrankung	3 (4,9)	3 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,0)	4 (3,4)	4 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege und des Brustkorbs	2 (3,3)	3 (0,0)	1 (1,7)	1 (0,0)	3 (2,5)	4 (0,0)
Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen	2 (3,3)	2 (0,0)	0	0	2 (1,7)	2 (0,0)
Chirurgische und medizinische Verfahren	0	0	2 (3,4)	2 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,0)
Augenkrankheiten	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,0)
Produktbezogene Fragen	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,0)
Nieren- und Harnwegserkrankungen	1 (1,6)	1 (0,0)	0	0	1 (0,8)	1 (0,0)
<p>UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des zu bewertenden Jahres aus Sicherheitsgründen weiterverfolgt wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 1 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020Tabelle 14.3.1.2.3.2.1.</p>						

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 2 – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)	15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58)	Insgesamt (N=119)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	21,72	-	57,53	-	79,24
Probanden mit jeglichen UE	20 (33,3)	52 (2,4)	52 (89,7)	228 (4,0)	72 (61,0)	280 (3,5)
Infektionen und Infestation	9 (15,0)	13 (0,6)	37 (63,8)	74 (1,3)	46 (39,0)	87 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	3 (5,0)	3 (0,1)	17 (29,3)	26 (0,5)	20 (16,9)	29 (0,4)
Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes	6 (10,0)	7 (0,3)	14 (24,1)	19 (0,3)	20 (16,9)	26 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (10,0)	11 (0,5)	12 (20,7)	26 (0,5)	18 (15,3)	37 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	3 (5,0)	3 (0,1)	14 (24,1)	24 (0,4)	17 (14,4)	27 (0,3)
Gastrointestinale Erkrankungen	3 (5,0)	4 (0,2)	8 (13,8)	17 (0,3)	11 (9,3)	21 (0,3)
Ohr- und Labyrinthkrankungen	1 (1,7)	1 (0,0)	9 (15,5)	11 (0,2)	10 (8,5)	12 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	3 (5,0)	4 (0,2)	4 (6,9)	6 (0,1)	7 (5,9)	10 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	0	6 (10,3)	7 (0,1)	6 (5,1)	7 (0,1)
Untersuchungen	1 (1,7)	1 (0,0)	4 (6,9)	4 (0,1)	5 (4,2)	5 (0,1)
Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung	1 (1,7)	1 (0,0)	3 (5,2)	3 (0,1)	4 (3,4)	4 (0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,7)	2 (0,1)	1 (1,7)	1 (0,0)	2 (1,7)	3 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	0	2 (3,4)	3 (0,1)	2 (1,7)	3 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	2 (3,4)	3 (0,1)	2 (1,7)	3 (0,0)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	1 (1,7)	2 (0,1)	1 (1,7)	1 (0,0)	2 (1,7)	3 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,0)
Erkrankungen des Herzens	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,0)
Augenkrankheiten	0	0	1 (1,7)	1 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,0)
<p>UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodierte und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des zu bewertenden Jahres aus Sicherheitsgründen weiterverfolgt wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer</p>						

UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 2 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 14.3.1.2.3.2.2.

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 3 – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)		15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58)		Insgesamt (N=119)	
	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	1,50	-	19,70	-	21,20
Probanden mit jeglichen UE	2 (50,0)	2 (1,3)	19 (34,5)	65 (3,3)	21 (35,6)	67 (3,2)
Infektionen und Infestation	0	0	12 (21,8)	16 (0,8)	12 (20,3)	16 (0,8)
Gastrointestinale Erkrankungen	2 (50,0)	2 (1,3)	4 (7,3)	4 (0,2)	6 (10,2)	6 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	0	0	4 (7,3)	6 (0,3)	4 (6,8)	6 (0,3)
Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes	0	0	4 (7,3)	7 (0,4)	4 (6,8)	7 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	4 (7,3)	13 (0,7)	4 (6,8)	13 (0,6)
Ohr- und Labyrinthkrankungen	0	0	3 (5,5)	3 (0,2)	3 (5,1)	3 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen	0	0	3 (5,5)	6 (0,3)	3 (5,1)	6 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	0	0	3 (5,5)	6 (0,3)	3 (5,1)	6 (0,3)
Augenkrankheiten	0	0	1 (1,8)	1 (0,1)	1 (1,7)	1 (0,0)
Untersuchungen	0	0	1 (1,8)	1 (0,1)	1 (1,7)	1 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	0	1 (1,8)	1 (0,1)	1 (1,7)	1 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	1 (1,8)	1 (0,1)	1 (1,7)	1 (0,0)

UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. Unerwünschte Ereignisse, die nach dem Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des zu bewertenden Jahres aus Sicherheitsgründen weiterverfolgt wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer

UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt. Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 3 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 14.3.1.2.3.2.3.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-302, Inzidenz und expositionsbereinigte Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklassen im Jahr 4 – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302	Placebo / 15 ug/kg BMN 111 (N=61)		15 ug/kg BMN 111 / 15 ug/kg BMN 111 (N=58)		Insgesamt (N=119)	
	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)	Inzidenz n (%)	Ereignis Rate m (Rate)
Gesamte Behandlungsexposition, Personenjahre	-	NA	-	0,91	-	0,91
Probanden mit jeglichen UE	-	-	1 (50,0)	4 (4,4)	1 (50,0)	4 (4,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	-	-	1 (50,0)	1 (1,1)	1 (50,0)	1 (1,1)
Infektionen und Infestation	-	-	1 (50,0)	2 (2,2)	1 (50,0)	2 (2,2)
Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes	-	-	1 (50,0)	1 (1,1)	1 (50,0)	1 (1,1)

UE, Unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, Systemorganklasse. SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Jede jährliche Bewertung umfasst nur SUEs, die in dem betreffenden Jahr aufgetreten sind. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.

^A Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe für jedes Jahr), die zu Beginn des untersuchten Jahres auf Sicherheit überprüft wurden, als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.

^B Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition im Jahr 4 geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit der gleichen SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 14.3.1.2.3.2.4.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 107/119 (89,9%) Probanden auf, mit 7925 Ereignissen und einer expositionsbereinigten Rate von 36,0 Ereignissen/Personenjahre basierend auf 220,25 Personenjahren Exposition.

In Jahr 1 wurden 7573 UE bei 106/119 (89,1%) Probanden berichtet, mit einer expositionsbereinigten Rate von 63,7 Ereignissen/Personenjahr basierend auf 118,90 Personenjahren der Exposition. Im Jahr 2 wurden 280 UE bei 72/118 (61,0%) Probanden mit einer Ereignisrate von 3,5 Ereignissen/Personenjahr, basierend auf 79,24 Jahren der Exposition. Im Jahr 3 wurden bisher 67 UE bei 21/59 (35,6%) Probanden gemeldet was einer expositionsbereinigten Rate von 3,2/Personenjahre entspricht, basierend auf 21,20 Expositionsjahren. In Jahr 3 wurden bisher nur 4 UE bei 1/2 (50,0%) Probanden gemeldet, was

einer expositionsbereinigten Rate von 4,4/Personenjahren auf der Basis von 0,91 Expositionsjahren entspricht.

UE von Interesse/besonderem Interesse

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse der Studie BMN 111-302 – RCT

Studie BMN 111-302	plc/vos (N=61)	vos/vos (N=58)	Insgesamt (N=119)
Probanden mit einem UE von Interesse/besonderem Interesse, n (%) ^a			
Reaktionen an der Injektionsstelle	1 (1,6)	49 (84,5)	50 (42,0)
Hypotonie	5 (8,2)	10 (17,2)	15 (12,6)
Änderung der Herzfrequenz	0	1 (1,7)	1 (0,8)
Hypersensitivität (SMQ Enge Begriffe)	6 (9,8)	19 (32,8)	25 (21,0)
Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen	0	0	0
Epiphysenlösung des Femurkopfs	0	0	0
Frakturen	0	1 (1,7)	1 (0,8)
UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, standardisierte MedDRA-Abfrage. SUEs, die nach Beginn der aktiven Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 24.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 24. Juni 2021; Datenschnitt: 02. November 2020 Tabelle 12.2.1.1 und Tabelle 14.3.1.1.1.			

Insgesamt umfassten die während der Studie berichteten UE von Interesse/besonderem Interesse Reaktionen an der Einstichstelle bei 50 (42,0 %) Probanden: Hypotonie bei 15 (12,6 %) Probanden, Überempfindlichkeit bei 25 (21,0 %) Probanden sowie Herzfrequenzveränderung und Frakturen bei jeweils 1 (0,8 %) Probanden.

Zusammenfassung Studie BMN 111-302

Zusammenfassend zeigen die Sicherheitsdaten, dass Vosoritid 15 µg/kg, verabreicht als tägliche subkutane Injektion, auch nach 2 Jahren der Behandlung ein positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist.

Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen, wobei sich das Sicherheitsprofil bei fortgesetzter Behandlung nicht veränderte. Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Einstichstelle, die alle selbstlimitierend waren. Es gab keine Abbrüche aufgrund von UE. Die 14 SUE, die bis zum Stichtag gemeldet wurden, standen in keinem Zusammenhang mit Vosoritid. Es wurden keine UE von disproportionalen Skelettwachstum, Epiphysenlösung des Femurkopfs oder avaskulärer Nekrose berichtet. Es gab ein einziges Ereignis einer Radialfraktur, das mit einem Trauma zusammenhing und als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet wurde. Bei fünfzehn Probanden (12,6%) kam es zu einer

Senkung des Blutdrucks; alle waren nicht schwerwiegend, vorübergehend und bis auf eine Ausnahme verschwanden alle ohne medizinische Intervention. Keine führte zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung.

Studie BMN 111-202

Alle Studienteilnehmer erhielten mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments. Die mittlere Dauer der Studienmedikation im abgeschlossenen ersten 6-Monats-Zeitraum betrug insgesamt 179 Tage und 180,3, 183,6, 186,8 bzw. 165,2 Tage für Kohorte 1, 2, 3 und 4. Die niedrigere mittlere Dauer der Studienmedikation in Kohorte 4 kann auf einen Probanden zurückgeführt werden, der das Studienmedikament 10 Tage nach der Dosierung absetzte, während die Probanden in den anderen drei Kohorten etwa 6 Monate lang mit dem Studienmedikament behandelt wurden. Die mittlere Tagesdosis (SD) der Probanden in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug 2,5 (0,02), 7,6 (0,13), 15,0 (0,07) bzw. 30,0 (0,15) µg/kg.

Kein Proband brach das Studienmedikament ab, weil er die im Protokoll definierten Abbruchkriterien Kriterien erfüllte. Es traten keine Dosisreduktionen während der Studie auf.

Gesamtraten UE, SUE

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	35 (100,0%)
Probanden mit mindestens 1 berichteten UE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament	7 (87,5%)	8 (100,0%)	9 (90,0%)	9 (100,0%)	33 (94,3%)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE	0	0	0	0	0
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten, mit dem Studienmedikament zusammenhängende SUE	0	0	0	0	0
Probanden, die das Studienmedikament aufgrund von UE dauerhaft abgesetzt haben	0	0	0	1 (11,1%)	1 (2,9%)
Probanden, die die Studie aufgrund von UE abbrechen	0	0	0	0	0
Gestorbene Probanden	0	0	0	0	0
UE, unerwünschtes Ereignis; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt angesehen. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. ^a Die Beziehung zum Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.1.1.					

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Kohorte), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	35 (100,0%)
Probanden mit mindestens 1 berichteten UE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament	7 (87,5%)	8 (100,0%)	9 (90,0%)	9 (100,0%)	33 (94,3%)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE	1 (12,5%)	0	1 (10,0%)	1 (11,1%)	3 (8,6%)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten, mit dem Studienmedikament zusammenhängende SUE	0	0	0	0	0
Probanden, die das Studienmedikament aufgrund von UE dauerhaft abgesetzt haben	0	0	0	1 (11,1%)	1 (2,9%)
Probanden, die die Studie aufgrund von UE abbrechen	0	0	0	0	0
Gestorbene Probanden	0	0	0	0	0
UE, unerwünschtes Ereignis; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert ^a Die Beziehung zum Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.1.2.					

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202 (24 Monate; nach Dosis), Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	2,5 ug/kg (N=8)	7,5 ug/kg (N=15)	15 ug/kg (N=22)	30 ug/kg (N=9)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	14 (93,3%)	22 (100,0%)	9 (100,0%)
Probanden mit mindestens 1 berichteten UE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament	7 (87,5%)	11 (73,3%)	20 (90,9%)	9 (100,0%)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE	1 (12,5%)	0	1 (4,5%)	1 (11,1%)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten, mit dem Studienmedikament zusammenhängende SUE	0	0	0	0
Probanden, die das Studienmedikament dauerhaft abgesetzt haben aufgrund von UE	0	0	0	1 (11,1%)
Probanden, die die Studie aufgrund von UE abbrechen	0	0	0	0
Gestorbene Probanden	0	0	0	0
UE, unerwünschtes Ereignis; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.				

N in den Spaltenüberschriften ist die Anzahl der Probanden, die jemals die entsprechende Dosis eingenommen haben. Ues werden zusammengefasst unter dem Dosiswert am Tag des Auftretens der SUE.

A Die Beziehung zum Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt.

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.1.3.

Alle 35 Probanden (100%) im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie im gesamten Studienzeitraum berichteten mindestens ein UE (Gesamtrate UE, SUE Tabelle 4-214). Bei 33 (94,3 %) Probanden, sowohl im initialen 6-Monats-Zeitraum (Gesamtrate UE, SUE, Tabelle 4-214) als auch im gesamten Studienzeitraum (Tabelle 4-215) handelte es sich um UE, die nach Einschätzung des Investigators im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Es wurden keine SUE im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum berichtet. Drei (8,6 %) Probanden berichteten SUE im gesamten Studienzeitraum, und zwar CTCAE Grad 3 obstruktive Schlafapnoe, Grad 1 Tonsillenhypertrophie und Grad 3 thyroglossale Zyste. Keines dieser SUE wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (Tabelle 4-216).

Nach Dosisstufe ausgewertet, traten die SUE bei der 2,5 µg/kg-Dosis (1 Proband, 12,5%); der 15 µg/kg-Dosis (1 Proband, 4,5 %); und der 30 µg/kg-Dosis (1 Proband, 11,1 %) auf (Tabelle 4-216).

Ein Studienteilnehmer brach im ersten 6-Monats-Zeitraum das Studienmedikament aufgrund eines UE dauerhaft ab. Es handelte sich um einen 7-jährigen Jungen in der 30 µg/kg-Kohorte, bei dem ein intermittierendes Wolff-Parkinson-White-Syndrom des Grades 1 auftrat, das während der routinemäßigen EKG-Überwachung entdeckt wurde. Der Junge hatte keine klinischen Symptome in Verbindung mit diesem Befund und blieb asymptomatisch und ohne supraventrikuläre Tachykardie während der gesamten Studienteilnahme. Nachdem der Junge das Studienmedikament abgesetzt hatte, trafen die Eltern die Entscheidung, aus der Studie auszusteigen.

Kein anderer Studienteilnehmer brach die Studie aufgrund eines UE ab. Es wurden keine Todesfälle während der Studie gemeldet.

Gesamtrate UE, SUE nach Schweregrad

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	35 (100,0%)
6 Monate					
Grad 1	5 (62,5%)	7 (87,5%)	5 (50,0%)	7 (77,8%)	24 (68,6%)
Grad 2	3 (37,5%)	1 (12,5%)	5 (50,0%)	2 (22,2%)	11 (31,4%)
24 Monate					
Grad 1	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (20,0%)	3 (33,3%)	11 (31,4%)
Grad 2	4 (50,0%)	4 (50,0%)	7 (70,0%)	5 (55,6%)	20 (57,1%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Grad 3	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	4 (11,4%)
UE, unerwünschtes Ereignis. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.2.1 und 12.2.3.2.2.					

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, nach Schweregrad der Studie BMN 111-202 (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	2,5 µg/kg (N=8)	7,5 µg/kg (N=15)	15 µg/kg (N=22)	30 µg/kg (N=9)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	14 (93,3%)	22 (100,0%)	9 (100,0%)
Grad 1	3 (37,5%)	13 (86,7%)	5 (22,7%)	3 (33,3%)
Grad 2	4 (50,0%)	1 (6,7%)	15 (68,2%)	5 (55,6%)
Grad 3	1 (12,5%)	0	2 (9,1%)	1 (11,1%)
UE, unerwünschtes Ereignis SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt angesehen. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. N in den Spaltenüberschriften ist die Anzahl der Probanden, die jemals die entsprechende Dosis eingenommen haben. UEs werden zusammengefasst unter dem Dosiswert am Tag des Auftretens der SUE. Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.2.3.				

Kein Proband meldete ein UE Grad 3 oder höher im ersten 6-Monats-Zeitraum. Über alle Kohorten hinweg wurden vier Ereignisse des Grades 3 bei 4 Probanden berichtet, darunter Schlafapnoe-Syndrom, Tonsilläre Hypertrophie, Situative Synkope und Thyroglossale Zyste.

Alle Ereignisse des Grades 3 wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet und keines führte zu einem dauerhaften Abbruch der Studie oder des Studienmedikaments. Alle Ereignisse des Grades 2 wurden als nicht in Zusammenhang mit Vosoritid bewertet, mit Ausnahme eines Ereignisses einer Präsynkope.

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE	1 (12,5%)	0	1 (10,0%)	1 (11,1%)	3 (8,6%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	1 (12,5%)	0	1 (10,0%)	0	2 (5,7%)
Schlafapnoe-Syndrom	1 (12,5%)	0	0	0	1 (2,9%)
Tonsillar-Hypertrophie	0	0	1 (10,0%)	0	1 (2,9%)
Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0	0	1 (11,1%)	1 (2,9%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Thyroglossalzyste	0	0	0	1 (11,1%)	1 (2,9%)
<p>SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC, System Organ Class; PT, Bevorzugter Begriff; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities SUE ist jede schwerwiegende SUE, die nach Beginn der Einnahme des Studienmedikaments neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.3.1.2.1.</p>					

Tabelle 4-220: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse und Preferred Term (24 Monate, nach Dosis) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	2,5 µg/kg (N=8)	7,5 µg/kg (N=15)	15 µg/kg (N=22)	30 µg/kg (N=9)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten SUE	1 (12,5%)	0	1 (4,5%)	1 (11,1%)
Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0	0	1 (11,1%)
Thyroglossalzyste	0	0	0	1 (11,1%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	1 (12,5%)	0	1 (4,5%)	0
Schlafapnoe-Syndrom	1 (12,5%)	0	0	0
Tonsillar-Hypertrophie	0	0	1 (4,5%)	0
<p>SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC, System Organ Class; PT, Bevorzugter Begriff; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities SUE ist jede schwerwiegende SUE, die nach Beginn der Einnahme des Studienmedikaments neu aufgetreten ist oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hat SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. N in den Spaltenüberschriften ist die Anzahl der Probanden, die die entsprechende Dosis eingenommen haben. Die SUEs werden unter der Dosisstufe am Datum des Auftretens der SUE zusammengefasst. Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.3.1.2.2.</p>				

Während des anfänglichen 6-monatigen Zeitraums traten keine SUE auf. Im gesamten Studienzeitraum (24 Monate) wurden bei 3 Probanden (8,6%) SUE berichtet (Tabelle 4-219). Alle wurden als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet und umfassten Thyroglossalzyste (Grad 3), obstruktive Schlafapnoe (Grad 3) und Tonsillenhypertrophie (Grad 1).

UE nach SOC und Preferred Term

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	35 (100,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	7 (87,5%)	8 (100,0%)	9 (90,0%)	9 (100,0%)	33 (94,3%)
Infektionen und Infestation	4 (50,0%)	6 (75,0%)	8 (80,0%)	7 (77,8%)	25 (71,4%)
Gastrointestinale Erkrankungen	6 (75,0%)	4 (50,0%)	4 (40,0%)	4 (44,4%)	18 (51,4%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	4 (50,0%)	4 (50,0%)	6 (60,0%)	4 (44,4%)	18 (51,4%)
Vaskuläre Erkrankungen	3 (37,5%)	4 (50,0%)	4 (40,0%)	3 (33,3%)	14 (40,0%)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (50,0%)	3 (37,5%)	2 (20,0%)	3 (33,3%)	12 (34,3%)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	3 (37,5%)	5 (62,5%)	1 (10,0%)	2 (22,2%)	11 (31,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (12,5%)	3 (37,5%)	2 (20,0%)	2 (22,2%)	8 (22,9%)
Ohr- und Labyrinthkrankungen	2 (25,0%)	3 (37,5%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	7 (20,0%)
Untersuchungen	1 (12,5%)	0	4 (40,0%)	1 (11,1%)	6 (17,1%)
Erkrankungen des Muskel-Skelettsystems und des Bindegewebes	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (10,0%)	2 (22,2%)	5 (14,3%)
Psychiatrische Erkrankung	2 (25,0%)	2 (25,0%)	0	0	4 (11,4%)
UE, unerwünschtes Ereignis; SOC, System Organ Class; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert. Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt. Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.1.					

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (6-Monatszeitraum, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	35 (100,0%)
Erythem an der Injektionsstelle	4 (50,0%)	7 (87,5%)	9 (90,0%)	9 (100,0%)	29 (82,9%)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (25,0%)	6 (75,0%)	8 (80,0%)	9 (100,0%)	25 (71,4%)
Hypotonie	3 (37,5%)	4 (50,0%)	4 (40,0%)	2 (22,2%)	13 (37,1%)
Schwellung der Injektionsstelle	4 (50,0%)	2 (25,0%)	4 (40,0%)	2 (22,2%)	12 (34,3%)
Kopfschmerzen	4 (50,0%)	2 (25,0%)	2 (20,0%)	3 (33,3%)	11 (31,4%)
Husten	4 (50,0%)	0	2 (20,0%)	4 (44,4%)	10 (28,6%)
Pyrexie	4 (50,0%)	1 (12,5%)	3 (30,0%)	2 (22,2%)	10 (28,6%)
Nasopharyngitis	1 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (30,0%)	1 (11,1%)	8 (22,9%)
Ohrenentzündungen	0	3 (37,5%)	2 (20,0%)	2 (22,2%)	7 (20,0%)
Urtikaria an der Injektionsstelle	1 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (20,0%)	3 (33,3%)	7 (20,0%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Infektion der oberen Atemwege	0	1 (12,5%)	3 (30,0%)	2 (22,2%)	6 (17,1%)
Ohrenscherzen	1 (12,5%)	2 (25,0%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	5 (14,3%)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (12,5%)	2 (25,0%)	2 (20,0%)	0	5 (14,3%)
Erbrechen	2 (25,0%)	1 (12,5%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	5 (14,3%)
Arthropodenbiss	1 (12,5%)	2 (25,0%)	1 (10,0%)	0	4 (11,4%)
Diarrhöe	0	1 (12,5%)	1 (10,0%)	2 (22,2%)	4 (11,4%)

UE, unerwünschtes Ereignis; PT, Bevorzugter Begriff; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.

Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.2.

Tabelle 4-223: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	35 (100,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	7 (87,5%)	8 (100,0%)	9 (90,0%)	9 (100,0%)	33 (94,3%)
Infektionen und Infestation	6 (75,0%)	6 (75,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	31 (88,6%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	6 (75,0%)	5 (62,5%)	7 (70,0%)	5 (55,6%)	23 (65,7%)
Gastrointestinale Erkrankungen	6 (75,0%)	6 (75,0%)	5 (50,0%)	5 (55,6%)	22 (62,9%)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	5 (62,5%)	6 (75,0%)	4 (40,0%)	5 (55,6%)	20 (57,1%)
Vaskuläre Erkrankungen	5 (62,5%)	5 (62,5%)	5 (50,0%)	3 (33,3%)	18 (51,4%)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	4 (50,0%)	4 (50,0%)	4 (40,0%)	5 (55,6%)	17 (48,6%)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (62,5%)	4 (50,0%)	4 (40,0%)	3 (33,3%)	16 (45,7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (25,0%)	3 (37,5%)	5 (50,0%)	2 (22,2%)	12 (34,3%)
Ohr- und Labyrinthkrankungen	3 (37,5%)	4 (50,0%)	2 (20,0%)	1 (11,1%)	10 (28,6%)
Untersuchungen	1 (12,5%)	0	5 (50,0%)	1 (11,1%)	7 (20,0%)
Augenkrankheiten	2 (25,0%)	0	2 (20,0%)	1 (11,1%)	5 (14,3%)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (12,5%)	0	2 (20,0%)	2 (22,2%)	5 (14,3%)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	2 (25,0%)	0	2 (20,0%)	0	4 (11,4%)
Psychiatrische Erkrankung	2 (25,0%)	2 (25,0%)	0	0	4 (11,4%)

UE, unerwünschtes Ereignis; SOC, System Organ Class; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.

Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.3.

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-202, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer (24 Monate, nach Kohorte) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-202	Kohorte 1 (N=8)	Kohorte 2 (N=8)	Kohorte 3 (N=10)	Kohorte 4 (N=9)	Alle Kohorten (N=35)
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	8 (100,0%)	8 (100,0%)	10 (100,0%)	9 (100,0%)	35 (100,0%)
Erythem an der Injektionsstelle	5 (62,5%)	7 (87,5%)	9 (90,0%)	9 (100,0%)	30 (85,7%)
Reaktion an der Injektionsstelle	6 (75,0%)	7 (87,5%)	8 (80,0%)	9 (100,0%)	30 (85,7%)
Hypotension	5 (62,5%)	5 (62,5%)	4 (40,0%)	2 (22,2%)	16 (45,7%)
Schwellung der Injektionsstelle	5 (62,5%)	4 (50,0%)	5 (50,0%)	2 (22,2%)	16 (45,7%)
Pyrexie	5 (62,5%)	3 (37,5%)	5 (50,0%)	2 (22,2%)	15 (42,9%)
Husten	5 (62,5%)	2 (25,0%)	3 (30,0%)	4 (44,4%)	14 (40,0%)
Kopfschmerzen	4 (50,0%)	2 (25,0%)	3 (30,0%)	3 (33,3%)	12 (34,3%)
Nasopharyngitis	1 (12,5%)	4 (50,0%)	5 (50,0%)	2 (22,2%)	12 (34,3%)
Ohrenentzündung	2 (25,0%)	3 (37,5%)	2 (20,0%)	2 (22,2%)	9 (25,7%)
Urtikaria an der Injektionsstelle	1 (12,5%)	2 (25,0%)	2 (20,0%)	4 (44,4%)	9 (25,7%)
Erbrechen	2 (25,0%)	2 (25,0%)	2 (20,0%)	3 (33,3%)	9 (25,7%)
Ohrenschmerzen	2 (25,0%)	4 (50,0%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	8 (22,9%)
Herbst	4 (50,0%)	0	2 (20,0%)	2 (22,2%)	8 (22,9%)
Schmerzen im Oberbauch	2 (25,0%)	3 (37,5%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	7 (20,0%)
Mittelohrentzündung	1 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (20,0%)	3 (33,3%)	7 (20,0%)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (10,0%)	4 (44,4%)	7 (20,0%)
Infektion der oberen Atemwege	1 (12,5%)	1 (12,5%)	3 (30,0%)	2 (22,2%)	7 (20,0%)
Arthropodenbiss	1 (12,5%)	2 (25,0%)	2 (20,0%)	1 (11,1%)	6 (17,1%)
Gastroenteritis viral	2 (25,0%)	2 (25,0%)	0	2 (22,2%)	6 (17,1%)
Nasenverstopfung	1 (12,5%)	3 (37,5%)	0	2 (22,2%)	6 (17,1%)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (12,5%)	2 (25,0%)	3 (30,0%)	0	6 (17,1%)
Ausschlag	1 (12,5%)	2 (25,0%)	2 (20,0%)	1 (11,1%)	6 (17,1%)
Virale Infektion	3 (37,5%)	0	2 (20,0%)	1 (11,1%)	6 (17,1%)
Arthralgie	3 (37,5%)	0	1 (10,0%)	1 (11,1%)	5 (14,3%)
Rückenschmerzen	1 (12,5%)	3 (37,5%)	1 (10,0%)	0	5 (14,3%)
Diarrhöe	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (10,0%)	2 (22,2%)	5 (14,3%)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	0	2 (20,0%)	3 (33,3%)	5 (14,3%)
Übelkeit	1 (12,5%)	2 (25,0%)	1 (10,0%)	1 (11,1%)	5 (14,3%)
Schwindel	2 (25,0%)	1 (12,5%)	1 (10,0%)	0	4 (11,4%)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (12,5%)	2 (25,0%)	0	1 (11,1%)	4 (11,4%)
Juckreiz an der Injektionsstelle	1 (12,5%)	0	2 (20,0%)	1 (11,1%)	4 (11,4%)
Nasenschleimhautentzündung	2 (25,0%)	1 (12,5%)	0	1 (11,1%)	4 (11,4%)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	3 (37,5%)	0	1 (11,1%)	4 (11,4%)

UE, unerwünschtes Ereignis; PT, Bevorzugter Begriff [Preferred Term]; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.
SUEs mit einem fehlenden Anfangsdatum werden als behandlungsbedingt betrachtet. SUEs wurden mit MedDRA Version 19.1 kodiert.
Probanden, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer bestimmten MedDRA-SOC oder eines PT auftrat, wurden einmal innerhalb dieser SOC oder dieses PT mit dem höchsten Schweregrad gezählt.
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Tabelle 12.2.3.1.4.

SOCs mit der höchsten Inzidenz von berichteten UE waren allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (33 Probanden; 94,3 %), sowie Infektionen und Infestationen (25 Probanden; 71,4%). Erythem an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle waren die häufigsten Preferred Terms, die über alle Kohorten hinweg berichtet wurden.

Zusammenfassung Studie BMN 111-202

Die Verabreichung von Vosoritid wurde im Allgemeinen in Tagesdosen von 2,5 µg/kg bis 30 µg/kg gut vertragen, wobei sich das Sicherheitsprofil im Laufe der Zeit nicht veränderte. Alle 35 Probanden (100 %) haben mindestens ein UE während der Studie erlebt. Es gab keine Todesfälle oder SUE, die auf die Verabreichung von Vosoritid zurückzuführen sind.

Die Mehrheit (über 99%) der UE wurde als Grad 1 und leicht bewertet. Alle Grad-2-Ereignisse (mit Ausnahme eines Ereignisses einer Präsynkope) und alle 4 Ereignisse des Grades 3 wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehen bewertet. Die berichteten Ereignisse der Grade 2 und 3 kommen in der zugrunde liegenden pädiatrischen Population häufig vor.

Drei SUE wurden bei drei Probanden gemeldet; obstruktive Schlafapnoe Grad 3, Tonsillenhypertrophie Grad 1 und eine Thyreoglossuszyste Grad 3. Dies sind entweder Manifestationen von Achondroplasie oder in der pädiatrischen Bevölkerung häufig auftretende Krankheiten. Alle 3 SUE wurden als nicht mit Vosoritid in Zusammenhang stehend bewertet.

Ein Proband in Kohorte 4 brach die Behandlung an Tag 10 ab, weil bei ihm eine seltene kongenitale Abnormalität der Erregungsleitung (Wolf-Parkinson-White-Muster im EKG) bei der routinemäßigen EKG-Überwachung der Studie entdeckt wurde. Der Proband war asymptomatisch und hatte keine klinischen Symptome in Verbindung mit diesem Befund und war ohne berichtete supraventrikuläre Tachykardie während der Dauer seiner Studienteilnahme. Der Proband wurde aus Vorsichtsgründen aus der Behandlung genommen.

Reaktionen an der Injektionsstelle und asymptotische Hypotonie waren häufige UE über alle Kohorten und Dosen. Weitere häufig gemeldete UE waren Pyrexie (15 Probanden, 42,9%), Husten (14 Probanden, 40 %), Kopfschmerzen und Nasopharyngitis (12 Probanden, 34,3 %) sowie Ohrenentzündung, Urtikaria an der Injektionsstelle und Erbrechen (9 Probanden, 25,7 %). Es wurde keine Zunahme der Häufigkeit oder Verschlechterung der UE im Laufe der Zeit beobachtet.

Insgesamt waren Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten UE, die alle als nicht schwerwiegend (Grad 1) und vorübergehend (mediane Dauer: 47-60 Minuten) berichtet wurden. Das Erythem an der Injektionsstelle war die am häufigsten berichtete Reaktion

(85,7%). Keine Probanden haben die Studie oder die Studienbehandlung aufgrund einer Reaktion an der Injektionsstelle dauerhaft abgebrochen. Das häufigste Ereignis, das unter der Hypersensitivitäts-SMQ berichtet wurde, war Urtikaria an der Injektionsstelle. Keine Grad 3 Hypersensitivität oder Anaphylaxie wurden in der Studie berichtet. Es wurde kein Zusammenhang zwischen ADA-Positivität und der Inzidenz oder dem Schweregrad von Hypersensitivität oder Injektionsstellenreaktionen festgestellt. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Tab-Kreuzreaktivität mit endogenen natriuretischen Peptiden und UE im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenfunktion oder Elektrolyt-Ungleichgewicht gefunden. Insbesondere war die Entwicklung einer ADA-Reaktion auf Vosoritid nicht prädiktiv für ein ungünstiges Sicherheitsprofil oder ein reduziertes therapeutisches Ansprechen bei Patienten mit ACH.

Es wurde keine Korrelation zwischen der Vosoritid-Plasmaexposition und dem Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle oder Hypotonie festgestellt.

Alle als Hypotonie berichteten Ereignisse waren leicht (Grad 1) und klangen ohne medizinische Intervention ab; eine Dosisabhängigkeit wurde nicht beobachtet. Die Mehrheit war asymptomatisch im Rahmen der vom Protokoll vorgeschriebenen Vitalparameter-Messungen bei den Studienbesuchen. Bei einem Probanden kam es in zwei Fällen zu einem Blutdruckabfall aufgrund von 2 separaten synkopischen Ereignissen im Zusammenhang mit zwei separaten Blutentnahmen. Bei einem Probanden kam es zu einem Blutdruckabfall im Zusammenhang mit Miktions-induzierten vagalen Reaktion. Beide Probanden erhielten weiterhin das Studienmedikament ohne Unterbrechung weiter und benötigten keine dringende medizinische Intervention. Diese beiden Ereignisse sind in der pädiatrischen Praxis häufig anzutreffen.

Es traten keine schwerwiegenden kardiovaskulären Sicherheitsereignisse auf und kein Proband brach die Behandlung aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen ab. Insgesamt stimmen die Ergebnisse entweder mit einer erwarteten Anzahl von Beobachtungen angesichts der hohen Überwachungsfrequenz überein, unabhängig von einer medikamentenbedingten Wirkung, oder mit einer möglichen milden vasodilatatorischen Wirkung von Vosoritid, wobei eine signifikante Variabilität der Blutdruckmessungen, aber keine Veränderungen des mittleren systolischen oder diastolischen Blutdrucks zu irgendeinem Zeitpunkt während des Beobachtungszeitraums beobachtet wurden. Die bei der häufigen Überwachung beobachteten Blutdruckschwankungen waren leicht, vorübergehend und lösten sich spontan ohne medizinische Intervention auf und wurden im Zusammenhang mit den protokollierten Blutdruckmessungen beobachtet. Es gab keine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Meldung von Ereignissen mit Hypotonie. Expositions-Wirkungs-Analysen mit Änderungen von Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdrucks zeigten eine flache Beziehung zwischen der Vosoritid-Plasmaexposition und dem Anstieg der Herzfrequenz und keine Korrelation zwischen der Vosoritid-Plasmaexposition und der Abnahme des systolischen oder diastolischen Blutdrucks bis Tag 183 und bis Monat 24. Die Beurteilung, ob Vosoritid in den in dieser Studie verwendeten Dosierungen bei Kindern mit Achondroplasie eine Hypotonie induziert, wird durch die laufenden placebokontrollierten Studien unterstützt.

Es wurden keine UE von disproportionalen Skelettwachstum, beschleunigtem Knochenalter, verringerte Knochendichte, Fraktur, Epiphysenlösung des Femurkopfs oder Avaskuläre Nekrosen berichtet. Für die Dauer der Studie (24 Monate) wurden keine Anomalien in der Skelettreifung beobachtet, wobei das geschätzte durchschnittliche Knochenalter während der 2 Jahre der Studie erwartungsgemäß um 2 Jahre anstieg. Es wurde auch keine Verschlechterung der Proportionalität der proximalen und distalen Extremitätensegmente oder des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörper beobachtet.

Studie BMN 111-205

Alle Probanden erhielten in der Verlängerungsstudie BMN 111-205 weiterhin die gleiche Dosis von Vosoritid, die sie nach Abschluss von Studie BMN 111-202 (15 µg/kg oder 30 µg/kg täglich) erhalten haben.

Die maximale Gesamtnachbeobachtungszeit, unabhängig von der erhaltenen Dosis, vom Beginn der Behandlung in BMN 111-202 bis zum letzten Besuch vor dem Daten-Stichtag in BMN 111-205 war 69,3 Monate (für einen Probanden in Kohorte 1).

Kohorte 3 hat 15 µg/kg für eine mittlere (SD) Dauer von 57,17 (9,22) Monaten erhalten (maximale Behandlungsdauer von 62,2 Monaten), und Kohorte 4 erhielt 30 µg/kg für 50,12 (0,61) Monate (maximale Behandlungsdauer von 51,4 Monaten). Probanden in den Kohorten 1 und 2, die auf 15 µg/kg titriert wurden, nachdem sie subtherapeutische Dosen (2,5 µg/kg oder 7,5 µg/kg) in BMN 111-202 über einen Zeitraum von 11,8 bis 16,8 Monaten bzw. 8,0 bis 11,9 Monaten erhalten hatten, hatten eine mittlere (SD) Gesamtbehandlungsdauer von 48,67 (8,86) bzw. 54,65 (0,52) Monaten.

Für die 15 µg/kg-Dosis betrug die mittlere (SD) gewichtsadjustierte Tagesdosis 14,67 (0,32) µg/kg für Kohorte 1, 14,81 (0,14) µg/kg für Kohorte 2 und 14,32 (0,89) µg/kg für Kohorte 3. Für die 30 µg/kg-Dosis betrug die mittlere (SD) gewichtsadjustierte Tagesdosis 29,73 (0,204) µg/kg für Kohorte 4).

Gesamtrate UE, SUE

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N = 6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N = 10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N = 8)	Insgesamt (N = 30)
Probanden mit jeglichen UE, n (%)^a	6 (100,0)	6 (100,0)	10 (100,0)	8 (100,0)	30 (100,0)
UE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	0	0	0
UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	2 (33,3)	3 (50,0)	6 (60,0)	3 (37,5)	14 (46,7)
UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE, die zum Abbruch der Studie führten	2 (33,3)	0	1 (10,0)	1 (12,5)	4 (13,3)
UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	0	0	0	0
Probanden mit jeglichen SUE, n (%)^a	1 (16,7)	0	1 (10,0)	1 (12,5)	3 (10,0)
SUE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	0	0	0
SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	5 (83,3)	6 (100,0)	10 (100,0)	8 (100,0)	29 (96,7)
SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	0	0	0
SUE, die zum Abbruch der Studie führten	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (10,0)	1 (12,5)	5 (16,7)
SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	0	0	0	0
<p>UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Grundlage berechnet. Nenner. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.1</p>					

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Gesamtraten nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Jahr 1 (N=30)	Jahr 2 (N=30)	Jahr 3 (N=30)	Jahr 4 (N=29)	Jahr 5 (N=29)	Jahr 6 (N = 15)
Probanden mit jeglichen UE, n (%) ^a	30 (100,0)	30 (100,0)	28 (93,3)	24 (82,8)	18 (62,1)	10 (66,7)
UE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	0	0	0	0
UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	9 (30,0)	7 (23,3)	8 (26,7)	5 (17,2)	3 (10,3)	4 (26,7)
UE, die zum Abbruch der Studie führten	0	0	1 (3,3)	0	0	0
Probanden mit jeglichen SUE, n (%) ^a	1 (3,3)	2 (6,7)	0	0	1 (3,4)	0
SUE, die zu einer Dosisreduktion führen	0	0	0	0	0	0
SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	1 (3,3)	2 (6,7)	0	0	0	0
SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	0	0	0	0
Probanden mit jeglichen UE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden, n (%) ^{a, b}	28 (93,3)	24 (80,0)	12 (40,0)	2 (6,9)	1 (3,4)	1 (6,7)
SUE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden	0	0	0	0	0	0

Probanden mit einem UE des CTCAE-Grades ≥ 3, n (%)^a	3 (10,0)	1 (3,3)	0	0	1 (3,4)	0
Gestorbene Probanden, n (%)^a	0	0	0	0	0	0
Probanden mit einem EOI, n (%)^a						
Reaktionen an der Injektionsstelle	27 (90,0)	24 (80,0)	11 (36,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	0
Hypotonie	12 (40,0)	4 (13,3)	2 (6,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	0
Änderung der Herzfrequenz	0	0	0	0	0	1 (6,7)
Hypersensitivität (SMQ Narrow)	13 (43,3)	5 (16,7)	1 (3,3)	2 (6,9)	1 (3,4)	1 (6,7)
Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen	0	0	0	0	0	0
Frakturen	0	0	0	0	0	0
Epiphysenlösung des Femurkopfs	0	0	0	0	0	0
<p>UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; N/n, Anzahl; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen; Für jede jährliche Bewertung werden nur UEs berücksichtigt, die im Laufe des Jahres beginnen. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der gesamten Sicherheitspopulation (N für jedes Jahr) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.2</p>						

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Expositionsadjustierte Raten, nach Jahr 1-6 (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N=8)	Insgesamt (N=30)
UEs, m (Rate pro Personenjahr)					
Jahr 1	6	6	10	8	30
	469 (78,17)	1429 (238,17)	1421 (142,10)	2191 (273,88)	5510 (183,67)
Jahr 2	6	6	10	8	30
	574 (95,67)	939 (156,50)	1171 (117,10)	1828 (228,50)	4512 (150,40)
Jahr 3	6	6	10	8	30
	306 (51,00)	139 (23,17)	74 (7,48)	38 (4,75)	557 (18,64)
Jahr 4	6	6	9	8	29
	40 (6,67)	30 (5,00)	40 (4,44)	21 (2,63)	131 (4,52)
Jahr 5	6	6	9	8	29
	19 (4,02)	16 (2,67)	43 (4,82)	2 (1,41)	80 (3,80)
Jahr 6	4	6	5	0	15
	13 (5,15)	9 (4,82)	4 (9,63)	0	26 (5,41)
<p>UE, Unerwünschtes Ereignis; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute. Für jede jährliche Bewertung werden nur UEs berücksichtigt, die im Laufe des Jahres beginnen.</p>					

SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft.
Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.3

Alle 30 (100 %) Probanden berichteten mindestens ein UE. Bei 29 (96,7 %) wurde das UE als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet (Tabelle 4-225). Die Analyse nach Jahren zeigt einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE und UE, die als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet werden (Tabelle 4-226). Die Inzidenz von UE war in allen 4 Kohorten ähnlich.

Insgesamt 4 (13,3%) Probanden meldeten SUE während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, die alle als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (2 Probanden in Kohorte 1, 1 jeweils in Kohorte 3 und 4). Von den 4 SUE wurde 1 SUE (Syringomyelie; Grad 3) während BMN 111-205 in Kohorte 1 im Jahr 5 (Tag 1467) gemeldet; die übrigen SUE wurden innerhalb der ersten 2 Jahre der Behandlung in BMN 111-202 gemeldet.

Die Mehrzahl der während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 berichteten SUE waren CTCAE Grad 1 oder 2, 5 (16,7%) Probanden berichteten über SARs des Grades 3 (schwerwiegend), die alle von den Prüfern als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden (Tabelle 4-225). Es wurden keine Ereignisse vom Grad 4 oder höher berichtet. Von den 5 UE des Grades 3 wurde 1 UE (schwerwiegendes Ereignis einer Syringomyelie, siehe oben) während BMN 111-205 berichtet. Eines der UE des Grades 3 trat in Kohorte 4 auf, während die übrigen 4 in den Kohorten 1 bis 3 auftraten.

Es gab keine UE, die zu einer Dosisreduktion führten.

Eine Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund von UE wurde für insgesamt 14 (46,6%) Probanden während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 (9 (30%), 7 (23,3%), 7 (23,3%), 5 (17,2%) und 3 (11,1%) Probanden jeweils in den Jahren 1, 2, 3, 4 und 5) berichtet. Nur ein Proband (3,3%) (Kohorte 3) brach die Studienbehandlung im Jahr 2 (Tag 1022) aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE vom Grad 2 (Transaminasen erhöht), das vom Prüfer als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde, ab.

Die gesamte Behandlungsexposition über BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien für die Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug 31,1, 31,9, 48,1 bzw. 33,4 Personenjahre, mit einer Gesamtbehandlungsexposition von 144,4 Personenjahren. Im Allgemeinen nahmen die expositionsbereinigten Ereignisraten innerhalb jeder Kohorte tendenziell mit jedem Jahr der Vosoritid-Behandlung ab. Die expositionsbereinigten Ereignisraten waren in der Kohorte 4 (30 µg/kg Dosisgruppe) in den ersten 2 Jahren am höchsten und waren danach rückläufig (Tabelle 4-226).

Gesamtrate UE, SUE nach Schweregrad

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Grad 3 Schweregrad (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202/BMN 111-205	Kohorte (µg/kg)	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Unerwünschtes Ereignis (Bevorzugter Begriff)	Beginn Tag	Dauer	Beziehung zum Studienmedikament	Getroffene Maßnahmen	SUE (Kriterien)	Ergebnis
Thema (Studie)									
1 (BMN 111-202)	2.5	6,85/F	Schlafapnoe-Syndrom	Tag 224	3 Tage	Kausalität nicht gegeben	Medikamentengabe unterbrochen	Ja (Krankenhausaufenthalt)	Wiederhergestellt/ gelöst
2 (BMN 111-202)	7.5	10,78/M	Synkope	Tag 246	1 Tag	Kausalität nicht gegeben	Dosis nicht geändert	Nein	Wiederhergestellt/ gelöst
3 (BMN 111-202)	15	11,12/M	Tonsillar-Hypertrophie	Tag 241	1 Tag	Kausalität nicht gegeben	Medikamentengabe unterbrochen	Nein	Wiederhergestellt/ gelöst
4 (BMN 111-205)	30	8,23/M	Thyroglossalzyste	Tag 651	2 Tage	Kausalität nicht gegeben	Medikamentengabe unterbrochen	Ja (Krankenhausaufenthalt)	Wiederhergestellt/ gelöst
5 (BMN 111-202)	2.5	8,02/F	Syringomyelie	Tag 1467	Laufend	Kausalität nicht gegeben	Nicht anwendbar	Ja (Krankenhausaufenthalt)	Nicht wiederhergestellt /nicht behoben
CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; F, weiblich; M, männlich; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die Nebenwirkungen wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. Das Alter wird ab dem Datum von Tag 1 in BMN 111-202 berechnet. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.3.4.1.									

Alle Probanden berichteten mindestens ein Ereignis vom Grad 1, 25 (83,3%) Probanden berichteten ein Ereignis vom Grad 2, und 5 (16,7%) Probanden berichteten über ein Ereignis vom Grad 3. Es gab während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 kein Ereignis des Grades 4 oder höher. Von den insgesamt 10860 UE, die während den BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien gemeldet wurden, waren 97,9% der Ereignisse vom Grad 1, 1,4% vom Grad 2 und 0,05% (5 Ereignisse) waren Grad 3.

Die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Ereignisse vom Grad 2 in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 waren Otitis media (7 [23,3%] Probanden), Pyrexie (6 [20,0%] Probanden), Nasopharyngitis und Ohr-Infektion (5 [16,7%] Probanden) und Schlafapnoe-Syndrom (je 4 [13,3%] Probanden), obere Atemwegsinfektionen, virale Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Rückenschmerzen und Kopfschmerzen (je 3 [10,0%] Probanden). Die Mehrheit dieser Grad 2 Ereignisse entsprach häufigen pädiatrischen Erkrankungen oder Beschwerden, die häufig in dieser Achondroplasiepopulation auftreten. Von den 156 Ereignissen des Grades 2, die während der Studien berichtet wurden, wurden 5 Ereignisse bei 4 Probanden als behandlungsbedingt eingestuft; davon traten 3 Grad-2-Ereignisse bei 2 Probanden in der Studie BMN 111-205 auf. Diese Ereignisse waren Hypotonie (in Kohorte 1; 2 asymptomatische Episoden an den Tagen 1017 und 1115 in der BMN 111-205-Studie, die noch am selben Tag ohne Dosisänderung abklagen); und erhöhte Transaminasen (in Kohorte 3; an Tag 1022 in der BMN 111-205-Studie und der Proband setzte das Studienmedikament dauerhaft ab).

Von den 5 Probanden mit Ereignissen vom Grad 3 (Tabelle 4-228), berichteten 4 Probanden 4 Ereignisse während der ersten 24 Monate (Studie BMN 111-202). Keines der Grad-3-Ereignisse wurde vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft.

UE nach SOC und Preferred Term

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202/BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6)		Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6)		Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)		Kohorte 4 30 µg/kg (N=8)		Insgesamt (N=30)	
	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b								
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	-	31.1	-	31.9	-	48.1	-	33.4	-	144.4
Probanden mit einer UE	6 (100,0)	1433 (46,10)	6 (100,0)	2564 (80,46)	10 (100,0)	2771 (57,66)	8 (100,0)	4092 (122,45)	30 (100,0)	10860 (75,19)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	6 (100,0)	1167 (37,54)	6 (100,0)	2355 (73,90)	9 (90,0)	2468 (51,35)	8 (100,0)	3909 (116,97)	29 (96,7)	9899 (68,54)
Infektionen und Infestation	6 (100,0)	49 (1,58)	5 (83,3)	65 (2,04)	10 (100,0)	79 (1,64)	8 (100,0)	58 (1,74)	29 (96,7)	251 (1,74)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	6 (100,0)	33 (1,06)	5 (83,3)	32 (1,00)	10 (100,0)	41 (0,85)	4 (50,0)	18 (0,54)	25 (83,3)	124 (0,86)
Gastrointestinale Erkrankungen	5 (83,3)	32 (1,03)	6 (100,0)	20 (0,63)	6 (60,0)	36 (0,75)	5 (62,5)	15 (0,45)	22 (73,3)	103 (0,71)
Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes	5 (83,3)	31 (1,00)	5 (83,3)	16 (0,50)	6 (60,0)	20 (0,42)	5 (62,5)	21 (0,63)	21 (70,0)	88 (0,61)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	6 (100,0)	28 (0,90)	5 (83,3)	11 (0,35)	4 (40,0)	13 (0,27)	5 (62,5)	11 (0,33)	20 (66,7)	63 (0,44)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (83,3)	31 (1,00)	5 (83,3)	15 (0,47)	4 (40,0)	51 (1,06)	5 (62,5)	12 (0,36)	19 (63,3)	109 (0,75)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (50,0)	9 (0,29)	4 (66,7)	10 (0,31)	7 (70,0)	14 (0,29)	4 (50,0)	9 (0,27)	18 (60,0)	42 (0,29)
Vaskuläre Erkrankungen	4 (66,7)	12 (0,39)	3 (50,0)	10 (0,31)	5 (50,0)	7 (0,15)	3 (37,5)	6 (0,18)	15 (50,0)	35 (0,24)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ohr- und Labyrinthkrankungen	4 (66,7)	7 (0,23)	5 (83,3)	20 (0,63)	3 (30,0)	4 (0,08)	2 (25,0)	11 (0,33)	14 (46,7)	42 (0,29)
Untersuchungen	2 (33,3)	2 (0,06)	0	0	6 (60,0)	13 (0,27)	3 (37,5)	8 (0,24)	11 (36,7)	23 (0,16)
Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung	3 (50,0)	5 (0,16)	2 (33,3)	2 (0,06)	6 (60,0)	7 (0,15)	0	0	11 (36,7)	14 (0,10)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (33,3)	4 (0,13)	1 (16,7)	1 (0,03)	4 (40,0)	4 (0,08)	2 (25,0)	6 (0,18)	9 (30,0)	15 (0,10)
Chirurgische und medizinische Verfahren	4 (66,7)	8 (0,26)	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	2 (0,04)	2 (25,0)	3 (0,09)	8 (26,7)	14 (0,10)
Augenkrankheiten	3 (50,0)	4 (0,13)	0	0	3 (30,0)	4 (0,08)	1 (12,5)	1 (0,03)	7 (23,3)	9 (0,06)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	2 (33,3)	2 (0,06)	0	0	3 (30,0)	4 (0,08)	0	0	5 (16,7)	6 (0,04)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0	0	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	1 (0,02)	2 (25,0)	2 (0,06)	4 (13,3)	4 (0,03)
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	1 (10,0)	1 (0,02)	1 (12,5)	1 (0,03)	3 (10,0)	3 (0,02)
Psychiatrische Erkrankung	2 (33,3)	5 (0,16)	1 (16,7)	3 (0,09)	0	0	0	0	3 (10,0)	8 (0,06)

UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl der Probanden mit dem Ereignis; SOC, Systemorganklasse
 SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert.
 A Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer UE derselben SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.
 B Expositionsberingte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Kohorte geteilt wurde. Das mehrfache Auftreten einer SUE mit derselben SOC bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.3.1.2.3

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, nach Preferred Term bei ≥10% der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202/BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg	Kohorte 2 7,5 µg/kg	Kohorte 3 15 µg/kg	Kohorte 4 30 µg/kg	Insgesamt (N=30)
---------------------------------	------------------------	------------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bevorzugter Begriff	(N=6)		(N=6)		(N=10)		(N=8)		Inzidenz n (%) a	Ereignis Rate m (Rate) ^b
	Inzidenz n (%) a	Ereignis Rate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) a	Ereignis Rate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) a	Ereignis Rate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) a	Ereignis Rate m (Rate) ^b		
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	-	31.1	-	31.9	-	48.1	-	33.4	-	144.4
Probanden mit einer UE	6 (100,0)	1433 (46,10)	6 (100,0)	2564 (80,46)	10 (100,0)	2771 (57,66)	8 (100,0)	4092 (122,45)	30 (100,0)	10860 (75,19)
Erythem an der Injektionsstelle	4 (66,7)	86 (2,77)	6 (100,0)	1186 (37,22)	9 (90,0)	465 (9,68)	8 (100,0)	1930 (57,75)	27 (90,0)	3667 (25,39)
Reaktion an der Injektionsstelle	5 (83,3)	1028 (33,07)	5 (83,3)	1154 (36,21)	8 (80,0)	1401 (29,15)	8 (100,0)	1867 (55,87)	26 (86,7)	5450 (37,73)
Pyrexie	6 (100,0)	11 (0,35)	2 (33,3)	2 (0,06)	6 (60,0)	14 (0,29)	4 (50,0)	6 (0,18)	18 (60,0)	33 (0,23)
Husten	5 (83,3)	9 (0,29)	2 (33,3)	5 (0,16)	6 (60,0)	12 (0,25)	3 (37,5)	9 (0,27)	16 (53,3)	35 (0,24)
Nasopharyngitis	1 (16,7)	2 (0,06)	4 (66,7)	12 (0,38)	8 (80,0)	23 (0,48)	2 (25,0)	10 (0,30)	15 (50,0)	47 (0,33)
Infektion der oberen Atemwege	3 (50,0)	4 (0,13)	4 (66,7)	10 (0,31)	5 (50,0)	10 (0,21)	3 (37,5)	8 (0,24)	15 (50,0)	32 (0,22)
Schwellung der Injektionsstelle	4 (66,7)	15 (0,48)	3 (50,0)	3 (0,09)	5 (50,0)	431 (8,97)	2 (25,0)	28 (0,84)	14 (46,7)	477 (3,30)
Kopfschmerzen	5 (83,3)	21 (0,68)	1 (16,7)	9 (0,28)	4 (40,0)	46 (0,96)	3 (37,5)	8 (0,24)	13 (43,3)	84 (0,58)
Hypotonie	4 (66,7)	11 (0,35)	3 (50,0)	10 (0,31)	4 (40,0)	4 (0,08)	2 (25,0)	5 (0,15)	13 (43,3)	30 (0,21)
Ohrenentzündung	2 (33,3)	6 (0,19)	5 (83,3)	21 (0,66)	3 (30,0)	4 (0,08)	2 (25,0)	14 (0,42)	12 (40,0)	45 (0,31)
Erbrechen	3 (50,0)	8 (0,26)	2 (33,3)	6 (0,19)	4 (40,0)	10 (0,21)	3 (37,5)	5 (0,15)	12 (40,0)	29 (0,20)
Arthralgie	4 (66,7)	9 (0,29)	1 (16,7)	2 (0,06)	3 (30,0)	5 (0,10)	3 (37,5)	5 (0,15)	11 (36,7)	21 (0,15)
Ohrenschmerzen	3 (50,0)	4 (0,13)	5 (83,3)	11 (0,35)	1 (10,0)	2 (0,04)	2 (25,0)	9 (0,27)	11 (36,7)	26 (0,18)
Nasenverstopfung	4 (66,7)	4 (0,13)	3 (50,0)	9 (0,28)	2 (20,0)	2 (0,04)	2 (25,0)	3 (0,09)	11 (36,7)	18 (0,12)
Oropharyngeale Schmerzen	4 (66,7)	7 (0,23)	2 (33,3)	10 (0,31)	4 (40,0)	11 (0,23)	1 (12,5)	2 (0,06)	11 (36,7)	30 (0,21)
Mittelohrentzündung	3 (50,0)	7 (0,23)	2 (33,3)	4 (0,13)	2 (20,0)	5 (0,10)	4 (50,0)	7 (0,21)	11 (36,7)	23 (0,16)
Schmerzen in den Extremitäten	3 (50,0)	4 (0,13)	3 (50,0)	5 (0,16)	1 (10,0)	1 (0,02)	4 (50,0)	10 (0,30)	11 (36,7)	20 (0,14)
Virale Infektion	4 (66,7)	4 (0,13)	1 (16,7)	1 (0,03)	4 (40,0)	9 (0,19)	1 (12,5)	2 (0,06)	10 (33,3)	16 (0,11)
Vitamin-D-Mangel	3 (50,0)	4 (0,13)	2 (33,3)	2 (0,06)	5 (50,0)	5 (0,10)	0	0	10 (33,3)	11 (0,08)
Herbst	4 (66,7)	5 (0,16)	0	0	2 (20,0)	2 (0,04)	3 (37,5)	4 (0,12)	9 (30,0)	11 (0,08)
Arthropodenbiss	2 (33,3)	2 (0,06)	3 (50,0)	6 (0,19)	2 (20,0)	6 (0,12)	1 (12,5)	1 (0,03)	8 (26,7)	15 (0,10)
Rückenschmerzen	3 (50,0)	4 (0,13)	3 (50,0)	3 (0,09)	2 (20,0)	3 (0,06)	0	0	8 (26,7)	10 (0,07)
Diarrhöe	2 (33,3)	3 (0,10)	1 (16,7)	1 (0,03)	3 (30,0)	3 (0,06)	2 (25,0)	3 (0,09)	8 (26,7)	10 (0,07)
Schlafapnoe-Syndrom	1 (16,7)	2 (0,06)	1 (16,7)	2 (0,06)	5 (50,0)	5 (0,10)	1 (12,5)	1 (0,03)	8 (26,7)	10 (0,07)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schmerzen im Oberbauch	2 (33,3)	2 (0,06)	3 (50,0)	3 (0,09)	1 (10,0)	1 (0,02)	1 (12,5)	1 (0,03)	7 (23,3)	7 (0,05)
Urtikaria an der Injektionsstelle	0	0	2 (33,3)	3 (0,09)	2 (20,0)	145 (3,02)	3 (37,5)	9 (0,27)	7 (23,3)	157 (1,09)
Nasenschleimhautentzündung	2 (33,3)	2 (0,06)	2 (33,3)	3 (0,09)	2 (20,0)	2 (0,04)	1 (12,5)	1 (0,03)	7 (23,3)	8 (0,06)
Gastroenteritis viral	2 (33,3)	2 (0,06)	2 (33,3)	2 (0,06)	0	0	2 (25,0)	2 (0,06)	6 (20,0)	6 (0,04)
Ausschlag	1 (16,7)	2 (0,06)	2 (33,3)	4 (0,13)	2 (20,0)	2 (0,04)	1 (12,5)	1 (0,03)	6 (20,0)	9 (0,06)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (16,7)	1 (0,03)	3 (50,0)	7 (0,22)	1 (10,0)	2 (0,04)	1 (12,5)	1 (0,03)	6 (20,0)	11 (0,08)
Schmerzen im Unterleib	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (16,7)	1 (0,03)	2 (20,0)	9 (0,19)	1 (12,5)	1 (0,03)	5 (16,7)	12 (0,08)
Bronchitis	2 (33,3)	3 (0,10)	0	0	2 (20,0)	2 (0,04)	1 (12,5)	1 (0,03)	5 (16,7)	6 (0,04)
Quetschung	3 (50,0)	6 (0,19)	1 (16,7)	2 (0,06)	1 (10,0)	1 (0,02)	0	0	5 (16,7)	9 (0,06)
Schwindel	2 (33,3)	5 (0,16)	2 (33,3)	2 (0,06)	1 (10,0)	2 (0,04)	0	0	5 (16,7)	9 (0,06)
Gastroenteritis	1 (16,7)	3 (0,10)	2 (33,3)	2 (0,06)	0	0	2 (25,0)	2 (0,06)	5 (16,7)	7 (0,05)
Influenza	0	0	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	2 (0,04)	3 (37,5)	4 (0,12)	5 (16,7)	7 (0,05)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	0	0	0	2 (20,0)	3 (0,06)	3 (37,5)	60 (1,80)	5 (16,7)	63 (0,44)
Nackenschmerzen	2 (33,3)	2 (0,06)	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	3 (0,06)	1 (12,5)	1 (0,03)	5 (16,7)	7 (0,05)
Saisonale Allergie	0	0	1 (16,7)	1 (0,03)	2 (20,0)	2 (0,04)	2 (25,0)	4 (0,12)	5 (16,7)	7 (0,05)
Zahnkaries	2 (33,3)	2 (0,06)	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	1 (0,02)	0	0	4 (13,3)	4 (0,03)
Einsetzen eines Ohrschlauchs	0	0	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	1 (0,02)	2 (25,0)	2 (0,06)	4 (13,3)	4 (0,03)
Gastrointestinale Virusinfektion	2 (33,3)	3 (0,10)	0	0	1 (10,0)	1 (0,02)	1 (12,5)	1 (0,03)	4 (13,3)	5 (0,03)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (16,7)	11 (0,35)	2 (33,3)	2 (0,06)	0	0	1 (12,5)	2 (0,06)	4 (13,3)	15 (0,10)
Juckreiz an der Injektionsstelle	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	2 (20,0)	2 (0,04)	1 (12,5)	2 (0,06)	4 (13,3)	5 (0,03)
Übelkeit	1 (16,7)	3 (0,10)	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	3 (0,06)	1 (12,5)	2 (0,06)	4 (13,3)	9 (0,06)
Otorrhöe	0	0	2 (33,3)	2 (0,06)	1 (10,0)	1 (0,02)	1 (12,5)	1 (0,03)	4 (13,3)	4 (0,03)
Juckreiz	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	1 (0,02)	1 (12,5)	1 (0,03)	4 (13,3)	4 (0,03)
Bindehautentzündung	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	1 (0,02)	0	0	3 (10,0)	3 (0,02)
Medikamentenüberempfindlichkeit	2 (33,3)	3 (0,10)	0	0	1 (10,0)	1 (0,02)	0	0	3 (10,0)	4 (0,03)
Trockene Haut	0	0	1 (16,7)	2 (0,06)	2 (20,0)	2 (0,04)	0	0	3 (10,0)	4 (0,03)
Ermüdung	1 (16,7)	4 (0,13)	1 (16,7)	1 (0,03)	1 (10,0)	1 (0,02)	0	0	3 (10,0)	6 (0,04)2
Blutung an der Injektionsstelle	0	0	0	0	2 (20,0)	2 (0,04)	1 (12,5)	2 (0,06)	3 (10,0)	4 (0,03)
Verringerter Bewegungsumfang der Gelenke	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	1 (10,0)	1 (0,02)	1 (12,5)	2 (0,06)	3 (10,0)	4 (0,03)
Geschwür im Mund	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	1 (10,0)	1 (0,02)	1 (12,5)	2 (0,06)	3 (10,0)	4 (0,03)
Myalgie	1 (16,7)	3 (0,10)	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	1 (12,5)	1 (0,03)	3 (10,0)	5 (0,03)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Neutropenie	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	2 (20,0)	2 (0,04)	0	0	3 (10,0)	3 (0,02)
Pharyngitis	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	1 (10,0)	4 (0,08)	1 (12,5)	2 (0,06)	3 (10,0)	7 (0,05)
Pharyngitis Streptokokken	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	2 (20,0)	2 (0,04)	0	0	3 (10,0)	3 (0,02)
Rhinitis	1 (16,7)	1 (0,03)	0	0	2 (20,0)	3 (0,06)	0	0	3 (10,0)	4 (0,03)
Thermische Verbrennung	3 (50,0)	3 (0,10)	0	0	0	0	0	0	3 (10,0)	3 (0,02)

UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl der Probanden mit dem Ereignis SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert.

A Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE desselben PT wurden nur einmal für diesen PT gezählt.

B Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Kohorte geteilt wurde.

Mehrfaches Auftreten einer SUE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt.

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 14.3.1.2.2.1

UE von Interesse/besonderem Interesse

Tabelle 4-231: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse, Gesamtraten, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202/BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6)	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10)	Kohorte 4 30 µg/kg (N=8)	Insgesamt (N=30)
Probanden mit einem EOI, n (%) ^a					
Reaktionen an der Injektionsstelle	5 (83,3)	6 (100,0)	9 (90,0)	8 (100,0)	28 (93,3)
Hypotonie	4 (66,7)	3 (50,0)	4 (40,0)	2 (25,0)	13 (43,3)
Änderung der Herzfrequenz	1 (16,7)	0	0	0	1 (3,3)
Hypersensitivität (SMQ Narrow)	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (60,0)	4 (50,0)	16 (53,3)
Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen	0	0	0	0	0
Frakturen	0	0	0	0	0
Epiphysenlösung des Femurkopfs	0	0	0	0	0
UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Grundlage berechnet. Nenner: Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.2.1.1					

Insgesamt traten in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 bei 28 von 30 (93,3%) Probanden mindestens ein UE auf, das mit den MedDRA-PTs im Zusammenhang mit einer Reaktion an der Injektionsstelle steht.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden jeweils von 27/30 (90,0%), 24/30 (80,0%), 11/28 (39,3%), 1/24 (4,2%) und 1/18 (5,6%) der Probanden in Jahr 1, 2, 3, 4 und 5 berichtet, was auf einen rückläufigen Trend hinweist. Dies könnte auf die Änderung der Strategie bei der Berichterstattung von Injektionen an der Einstichstelle zwischen den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 zurückzuführen sein.

Bei den berichteten Ereignissen handelte es sich nach Preferred Term um Erytheme an der Injektionsstelle (27 [90,0%] Probanden); Reaktion an der Injektionsstelle (26 [86,7%] Probanden), Schwellung an der Injektionsstelle (14 [46,7%] Probanden); Urtikaria an der Injektionsstelle (7 [23,3%] Probanden); Schmerzen an der Injektionsstelle (5 [16,7%] Probanden), Blutergüsse an der Injektionsstelle und Pruritus an der Injektionsstelle (jeweils 4 [13,3%] Probanden) (jeweils 4 [13,3%] Probanden); Blutungen an der Injektionsstelle (jeweils 3 [10,0%] Probanden), Verfärbungen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle (jeweils 1 [3,3 %] Probanden).

Insgesamt waren Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten UE, die alle als nicht schwerwiegend (Grad 1), vorübergehend, und lokal berichtet wurden, und ohne Behandlung verschwanden. Reaktionen an der Injektionsstelle verschlechterten sich im Verlauf der Studie weder im Muster noch im Schweregrad. Keine Probanden haben die Studie abgebrochen oder die Studienbehandlung dauerhaft als Folge von Reaktionen an der Injektionsstelle abgebrochen.

Ein (3,3 %) männlicher Proband im Alter von 7,4 Jahren berichtete Brustschmerzen am Tag 2025. Der Kardiologe beurteilte die Brustschmerzen als nicht-kardiale Brustwand Schmerzen. Es war keine Intervention erforderlich und der Patient setzte die Behandlung mit dem Studienmedikament ohne Unterbrechung fort. Das Ereignis wurde am Tag 2070 als abgeklungen betrachtet. Der Prüfarzt bewertete das Ereignis als nicht schwerwiegend (Grad 2) und als nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend. Der Proband setzt die Behandlung fort.

16 von 30 (53,3%) Probanden meldeten 192 Hypersensitivitäts-Reaktionen (1,33 UEs/Personenjahr). Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Urtikaria an der Injektionsstelle (7 [23,3%] Probanden mit 157 Ereignissen [1,09 UEs/Personenjahr]), Hautausschlag (6 [20,0%] Probanden mit 9 Ereignissen [0,06 SUEs/Personenjahr]), und Medikamentenüberempfindlichkeit (3 [10,0%] Probanden mit Ereignissen [0,03 SUEs/Personenjahr]).

Alle 3 Hypersensitivitäts-Reaktionen wurden als nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen bewertet. Die UE wurden bei 13/30 (43,3%), 5/30 (16,7 %), 1/30 (3,3 %), 2/29 (6,9 %) und 1/29 (3,4 %) Probanden in den Jahren 1, 2, 3, 4 und 5 berichtet, was auf einen rückläufigen Trend hinweist. Dieser Rückgang könnte auf die geänderte Meldepflicht von Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Urtikaria in der BMN 111-205 Studie zurückzuführen sein. Während der Studien wurden keine Hypersensitivitäts-Reaktionen vom Grad 3 oder höher berichtet.

Es traten keine Frakturen, Epiphysenlösung des Femurkopfs und Avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen auf.

Aufgrund des Potenzials von Vosoritid, als peripherer Vasodilatator zu wirken, wurden Blutdruck und Pulsfrequenz während der ersten Studienbesuche häufig überwacht, und zwar 2 Stunden lang nach den ersten 3 Behandlungstagen und 1 Stunde lang bei den folgenden Besuchen. Die Prüfarzte erhielten eine spezielle Anleitung zur Meldung jedes dokumentierten Blutdruckabfalls, der mit Symptomen in der „dokumentierten symptomatischen Hypotonie CRF“. Die Prüfer wendeten ihr eigenes klinisches Urteilsvermögen an, um alle asymptomatischen UE zu melden, die mit einem Blutdruckabfall verbunden sind, da CTCAE keine numerischen Werte vorgibt, bei denen ein Blutdruckabfall als UE zu werten wäre.

Während der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 meldeten insgesamt 13 (43,3 %) Probanden 32 UE (0,22 UEs/Personenjahr) mit den PTs Hypotonie (13 [43,3 %] Probanden), Blutdruckabfall (1 [3,3 %] Proband) und orthostatische Hypotonie (1 [3,3 %] Proband). Hypotonie (PT) wurde bei 4 (66,7 %), 3 (50 %), 4 (40 %) und 2 (25 %) Probanden in den

Kohorten 1, 2, 3 bzw. 4 berichtet, und die Ereignisrate variierte zwischen 0,08 (Kohorte 3) und 0,35 (Kohorte 1) UEs/Personenjahr). Senkungen des Blutdrucks wurden bei 12 (40,0 %), 4 (13,3 %), 2 (6,7 %), 1 (3,4 %) bzw. 1 (3,4 %) Probanden in Jahr 1, 2, 3, 4 und 5 berichtet, was auf einen rückläufigen Trend hinweist (Tabelle 4-231).

Von den dreizehn Probanden, bei denen ein UE auftrat, erlebte die Mehrheit (11 Probanden, 36,7%) ein Grad-1-Ereignis und 2 Probanden (jeweils ein Proband in Kohorte 1 und Kohorte 3) ein Grad-2-Ereignis. Mit Ausnahme von 2 Ereignissen bei 2 Probanden, die symptomatisch waren, waren alle anderen berichteten Ereignisse eines verminderten Blutdrucks asymptomatisch und wurden bei der routinemäßigen Blutdrucküberwachung festgestellt.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Inzidenz von UE zwischen den Kohorten festgestellt. Alle UE mit vermindertem Blutdruck waren nicht schwerwiegend, vorübergehend und lösten sich ohne medizinische Intervention auf, und keines der UE führte zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Studie.

Tabelle 4-232: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studien BMN 111-202 und BMN 111-205, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse: Blutdruckabfall, nach Preferred Term, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205	Kohorte 1 2,5 µg/kg (N=6) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b	Kohorte 2 7,5 µg/kg (N=6) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b	Kohorte 3 15 µg/kg (N=10) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b	Kohorte 4 30 µg/kg (N=8) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b	Insgesamt (N=30) Thema Inzidenz, n (%) ^a Ereignisrate, m (Rate) ^b
Bevorzugter Begriff					
Probanden mit mindestens 1 gemeldeten UE	4 (66,7) 11 (0,35)	3 (50,0) 10 (0,31)	4 (40,0) 5 (0,10)	2 (25,0) 6 (0,18)	13 (43,3) 32 (0,22)
Hypotonie	4 (66,7) 11 (0,35)	3 (50,0) 10 (0,31)	4 (40,0) 4 (0,08)	2 (25,0) 5 (0,15)	13 (43,3) 30 (0,21)
Blutdruckabfall	0	0	0	1 (12,5) 1 (0,03)	1 (3,3) 1 (0,01)
Orthostatische Hypotonie	0	0	1 (10,0) 1 (0,02)	0	1 (3,3) 1 (0,01)
UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert. A Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einer SUE desselben PT wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. B Expositionsbereinigte Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Kohorte geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten einer SUE mit demselben PT bei einem Probanden wurde für jedes Auftreten für diesen PT gezählt. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Tabelle 11.3.2.2.1					

Zusammenfassung Studie BMN 111-205

Die langfristige Verabreichung von Vosoritid in täglichen Dosen von 15 oder 30 µg/kg über bis zu 6 Jahre (69 Monate) wurde im Allgemeinen gut vertragen, ohne dass sich das Sicherheitsprofil über die Zeit veränderte. Das Sicherheitsprofil von 30 µg/kg täglicher Dosis war ähnlich wie bei 15 µg/kg.

Alle 30 (100%) Probanden berichteten über mindestens 1 UE während der BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien. Die Analyse nach Jahren zeigt einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE über 5 Jahre täglicher Behandlung mit Vosoritid.

In BMN 111-202 und BMN 111-205 wurden vier SUE berichtet, von denen 3 innerhalb der ersten 2 Jahre der Behandlung (BMN 111-202 und BMN 111-205) auftraten und 1 SUE im Jahr 5 (BMN 111-205) berichtet wurde (Syringomyelie). Alle SUE wurden als nicht in Zusammenhang mit der Vosoritid-Behandlung stehend bewertet. Es gab es keine Todesfälle. Ein Proband trat von der Studie BMN 111-205 aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE (Transaminasen erhöht) zurück. Es gab keine UE, die zu einer Dosisreduktion führten.

Alle 30 (100 %) Probanden berichteten mindestens ein UE vom Grad 1, 25 (83,3 %) Probanden vom Grad 2 und 5 (16,7 %) Probanden vom Grad 3.

Die Mehrzahl der gemeldeten Ereignisse der Grade 2 oder 3 entsprach Beschwerden, die in der pädiatrischen Achondroplasiepopulation häufig auftreten. Die am häufigsten gemeldeten UE in allen Kohorten waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem an der Injektionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle), gefolgt von Pyrexie, Husten, Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege. Diese UE entsprachen entweder Ereignissen an der Injektionsstelle, die nach lokaler Verabreichung der Behandlung beobachtet werden oder häufige Infektionen der Atemwege, die routinemäßig bei pädiatrischen Patienten beobachtet werden. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Inzidenz oder den Ereignisraten für bestimmte UE zwischen den Kohorten beobachtet.

Die im Zusammenhang mit der Studienmedikament stehenden UE wurden am häufigsten in der SOC der allgemeinen Erkrankungen und Verabreichungsstelle berichtet und waren meist Reaktionen an der Injektionsstelle (28 von 30 [93,3%] Probanden) nach lokaler Verabreichung des Studienmedikaments. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 27 (90,0%) berichtet, 24 (80,0 %), 11 (36,7 %), 1 (3,4 %), 1 (3,7 %) der Probanden im Jahr 1, 2, 3, 4 bzw. 5, was auf einen rückläufigen Trend hindeutet. Dies könnte auf die Änderung der Strategie bei der Meldung der Reaktionen an der Injektionsstelle zwischen den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 zurückzuführen sein. Alle während der BMN 111-202 und BMN 111-205 Studien berichteten Reaktionen an der Injektionsstelle waren von leichtem Schweregrad 1. Während der Studie BMN 111-205 wurden keine Ereignisse von Grad 2 oder höher berichtet. Es wurde keine Änderung des Schweregrads oder Musters der Reaktionen an der Injektionsstelle im Laufe der Zeit beobachtet.

Bei insgesamt 13 Probanden traten 32 Ereignisse der Blutdrucksenkung auf, von denen 2 Ereignisse bei 2 Probanden symptomatisch waren. Alle anderen berichteten Ereignisse von Blutdruckabfall waren asymptomatisch und wurden bei der routinemäßigen Blutdruckkontrolle festgestellt. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Häufigkeit der Ereignisse zwischen den Kohorten beobachtet. Alle Blutdruckabfall-Ereignisse waren nicht schwerwiegend, vorübergehend und klangen ohne medizinische Intervention ab. Keines dieser Ereignisse führte zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Studie.

Eine Senkung des systolischen Blutdrucks <70 mmHg (plus $2 \times$ Alter) nach der Dosis wurde bei 20 (66,7 %) Probanden berichtet, während bei 14 (46,7 %) der Probanden eine Senkung des diastolischen Blutdrucks <40 mmHg nach der Dosis festgestellt wurde. Es gab keine nennenswerten Unterschiede in der mittleren Gesamtveränderung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks oder der Herzfrequenz zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie und keine Muster in Bezug auf den Zeitpunkt in der Studie, die oben genannten Schwellenwerte zu erreichen.

Das häufigste Ereignis aus dem Hypersensitivitäts-SMQ (enger Begriff) bezog sich auf Probanden, die leichte, vorübergehende, selbstlimitierende Quaddeln an der Injektionsstelle entwickelten, abgebildet durch den Preferred Term der Urtikaria an der Injektionsstelle (7 Probanden, 157 Ereignisse). Keine Grad 3 Überempfindlichkeits-UE oder Ereignisse die den NIAID/FAAN-Kriterien für Anaphylaxie entsprechen, wurden in der Studie berichtet. Keine Ereignisse von Epiphysenlösung des Femurkopfs, Frakturen oder avaskuläre Nekrosen und Osteonekrosen wurden in den Studien BMN 111-202 und BMN 111-205 berichtet. Es gab keine Hinweise auf disproportionalen Skelettwachstum, beschleunigtes Knochenalter oder abnormale Knochenmorphologie. Es gab keine Trends in Bezug auf UE in der SOC Neurologische oder psychiatrische Störungen. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf Off-Target-ZNS-Effekte.

Studie BMN 111-208

Gesamtrate UE, SUE

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, Gesamtraten (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)				
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6	Gesamt (N=73)
Probanden mit jeglichen UE, n (%)^a	11 (100,0)	21 (95,5)	33 (97,1)	6 (100,0)	71 (97,3)
UE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	6 (54,5)	8 (36,4)	12 (35,3)	1 (16,7)	27 (37,0)
UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	0	0	0
UE, die zum Abbruch der Studie führten	0	0	0	0	0
UE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	0	0	0	0
Probanden mit jeglichen SUE, n (%)^a	1 (9,1)	1 (4,5)	3 (8,8)	2 (33,3)	7 (9,6)

SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führen	1 (9,1)	0	2 (5,9)	1 (16,7)	4 (5,5)
SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen	0	0	0	0	0
SUE, die zum Abbruch der Studie führten	0	0	0	0	0
SUE, die zu einem Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führen	0	0	0	0	0
Probanden mit jeglichen UE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden, n (%)^{a,b}	4 (36,4)	5 (22,7)	7 (20,6)	0	16 (21,9)
SUE die als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft wurden	0	0	0	0	0
Probanden mit jeglichen UE von NCI CTCAE Grad ≥ 3, n (%)^a	1 (9,1)	1 (4,5)	1 (2,9)	2 (33,3)	5 (6,8)
Verstorbene Probanden, n (%)^a	0	0	0	0	0
<p>UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen.</p> <p>UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. UE wurden mit MedDRA Version 24.1 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft.</p> <p>^aDie Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Kohorte) als Grundlage berechnet.</p> <p>Denner. Probanden mit mehr als einer SUE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt.</p> <p>^bDer Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfer beurteilt.</p> <p>*Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 11.2.1.1</p>					

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Beinahe alle Patienten der Altersgruppen ≥ 24 bis <60 Monate und ≥ 60 Monate erlebten ein jegliches unerwünschtes Ereignis (33/34 bzw. 6/6) (Tabelle 4-233). Sieben (20,6%) der unerwünschten Ereignisse in der Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate und keines der unerwünschten Ereignisse in der Altersgruppe ≥ 60 Monate waren auf die Medikation zurückzuführen. In der Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate kam es in drei Fällen zu schweren unerwünschten Ereignissen (8,8%) und in der Altersgruppe ≥ 60 Monate zu zwei Fällen (33,3%). Keines der schweren unerwünschten Ereignisse wurde als ursächlich im Zusammenhang mit der Behandlung eingestuft betrachtet. Ein Ereignis in der Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate wies einen CTCAE Schweregrad ≥ 3 auf (2,9%). In der Altersgruppe ≥ 60 Monate waren es zwei Ereignisse (33,3%). Keiner der Patienten ist während der Betrachtung verstorben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtrate UE, SUE nach Schweregrad

Tabelle 4-234: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, nach Schweregrad (NCI CTCAE Grad 1-5) (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)									
	0 bis <6 N=11		≥6 bis <24 N=22		≥24 bis <60* N=34		≥60* N=6		Gesamt (N=73)	
NCI CTCAE Grad	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	-	17,76	-	34,83	-	79,23	-	10,66	-	142,48
Probanden mit einer UE	11 (100,0)	197 (11,1)	21 (95,5)	322 (9,2)	33 (97,1)	685 (8,6)	6 (100,0)	139 (13,0)	71 (97,3)	1343 (9,4)
Grad 1	11 (100,0)	166 (9,3)	20 (90,9)	253 (7,3)	31 (91,2)	436 (5,5)	6 (100,0)	84 (7,9)	68 (93,2)	939 (6,6)
Grad 2	5 (45,5)	27 (1,5)	11 (50,0)	68 (2,0)	25 (73,5)	245 (3,1)	3 (50,0)	52 (4,9)	44 (60,3)	392 (2,8)
Grad 3	1 (9,1)	1 (0,1)	1 (4,5)	1 (0,0)	1 (2,9)	1 (0,0)	2 (33,3)	3 (0,3)	5 (6,8)	6 (0,0)
Fehlende	3 (27,3)	3 (0,2)	0	0	2 (5,9)	3 (0,0)	0	0	5 (6,8)	6 (0,0)
Grad ≥3	1 (9,1)	1 (0,1)	1 (4,5)	1 (0,0)	1 (2,9)	1 (0,0)	2 (33,3)	3 (0,3)	5 (6,8)	6 (0,0)

UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl der Probanden mit dem Ereignis; SOC, Systemorganklasse
 Arzneimittelbedingte UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. UE wurden mit MedDRA Version 24.1 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft.
^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Teilnehmer in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Teilnehmer mit mehr als mit mehr als einer arzneimittelbedingten UE desselben SOC/PT/CTCAE-Grades wurden nur einmal für diesen SOC/PT/CTCAE-Grad gezählt.
^b Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten einer arzneimittelbedingten UE mit demselben SOC/PT/CTCAE-Grad bei einem Teilnehmer wurden für jedes Auftreten für diesen SOC/PT/CTCAE-Grad gezählt.
 *Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 11.2.3.4.1

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Die Ereignisrate betrug in der Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate 79,23 und in der Altersgruppe ≥ 60 Monate 10,66. Von den 33 Patienten, die in der dritten Kohorte ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben, betrug die Ereignisrate 685 (8,6). In der Kohorte 4 hatten die sechs Ereignisse eine Rate von 139 (13,0). In Kohorte 3 hatten 31 der Teilnehmer ein Ereignis mit dem Schweregrad 1. Diese wiesen eine Ereignisrate von 436 (5,5) auf. 25 hatten ein Ereignis des Grades 2, Ereignisrate von 245 (3,1). Für den Schweregrad 3 und ≥ 3 ist jeweils ein Fall zu nennen mit einer Ereignisrate von 1 (0). Hinzu kommen noch zwei Fälle für die kein Schweregrad bestimmt werden konnte, Ereignisrate von 3 (0,0). In Kohorte 4 hatten alle sechs Patienten ein Ereignis vom Grad 1, Ereignisrate 84 (7,9). Die Hälfte hatte eines vom Schweregrad 2 mit der Ereignisrate 52 (4,9). Der Schweregrad 3 und ≥ 3 wurde jeweils bei zwei Personen festgestellt. Die Ereignisrate beträgt 3 (0,3). Es lagen keine fehlenden Einteilungen vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UE nach SOC und Preferred TermTabelle 4-235: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, nach Systemorganklasse bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)									
	0 bis <6 N=11		≥ 6 bis <24 N=22		≥ 24 bis <60* N=34		$\geq 60^*$ N=6		Gesamt (N=73)	
System Organ Klasse	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignisrate m (Rate) ^b
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	-	17,76	-	34,83	-	79,23	-	10,66	-	142,48
Probanden mit einer UE	11 (100,0)	197 (11,1)	21 (95,5)	322 (9,2)	33 (97,1)	685 (8,6)	6 (100,0)	139 (13,0)	71 (97,3)	1343 (9,4)
Infektionen und Infestation	11 (100,0)	64 (3,6)	18 (81,8)	144 (4,1)	29 (85,3)	200 (2,5)	4 (66,7)	15 (1,4)	62 (84,9)	423 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Injektionsstelle	10 (90,9)	43 (2,4)	15 (68,2)	40 (1,1)	18 (52,9)	187 (2,4)	2 (33,3)	3 (0,3)	45 (61,6)	273 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	7 (63,6)	24 (1,4)	10 (45,5)	22 (0,6)	25 (73,5)	60 (0,8)	3 (50,0)	12 (1,1)	45 (61,6)	118 (0,8)
Gastrointestinale Erkrankungen	9 (81,8)	31 (1,7)	11 (50,0)	46 (1,3)	21 (61,8)	53 (0,7)	1 (16,7)	72 (6,8)	42 (57,5)	202 (1,4)
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen	2 (18,2)	3 (0,2)	7 (31,8)	29 (0,8)	20 (58,8)	59 (0,7)	3 (50,0)	6 (0,6)	32 (43,8)	97 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (45,5)	11 (0,6)	8 (36,4)	16 (0,5)	15 (44,1)	26 (0,3)	0	0	28 (38,4)	53 (0,4)
Ohr- und Labyrinthkrankungen	4 (36,4)	5 (0,3)	5 (22,7)	6 (0,2)	10 (29,4)	16 (0,2)	4 (66,7)	12 (1,1)	23 (31,5)	39 (0,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	3 (27,3)	4 (0,2)	4 (18,2)	5 (0,1)	13 (38,2)	30 (0,4)	2 (33,3)	9 (0,8)	22 (30,1)	48 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (27,3)	3 (0,2)	2 (9,1)	3 (0,1)	8 (23,5)	16 (0,2)	2 (33,3)	7 (0,7)	15 (20,5)	29 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (27,3)	3 (0,2)	3 (13,6)	3 (0,1)	5 (14,7)	6 (0,1)	0	0	11 (15,1)	12 (0,1)
Untersuchungen	1 (9,1)	1 (0,1)	2 (9,1)	3 (0,1)	6 (17,6)	7 (0,1)	1 (16,7)	1 (0,1)	10 (13,7)	12 (0,1)
Augenkrankheiten	0	0	2 (9,1)	2 (0,1)	3 (8,8)	3 (0,0)	1 (16,7)	1 (0,1)	6 (8,2)	6 (0,0)
Psychiatrische Erkrankung	1 (9,1)	1 (0,1)	1 (4,5)	1 (0,0)	3 (8,8)	8 (0,1)	1 (16,7)	1 (0,1)	6 (8,2)	11 (0,1)

UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl der Probanden mit dem Ereignis; SOC, Systemorganklasse
 SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden einbezogen. Die SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert.
^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Teilnehmer in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Teilnehmer mit mehr als einer einer UE der gleichen SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.
^b Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten einer UE mit derselben SOC bei einem Teilnehmer wurde für jedes Auftreten für diese SOC gezählt. Bei Ereignisraten <0,05 erscheint dies in der Tabelle aufgrund der Rundung als Null.
 *Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 11.2.3.1.1

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Auf die Darstellung der Schweregrade folgt die Anschauung der einzelnen unerwünschten Ereignisse mit den Ereignisraten. In der Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate kam es bei 29 Patienten zu Infektionen oder Infestationen (85,3%). Die Ereignisrate lag hier bei 200 (2,5). Allgemeine Erkrankungen oder Beschwerden an der Injektionsstelle wurden 18 Mal festgestellt (52,9%), mit einer Ereignisrate von 187 (2,4). 25 Patienten hatten eine Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs oder des Mediastinums (73,5%) und die Ereignisrate betrug 60 (0,8). Gastrointestinale Erkrankungen kamen in 21 Fällen vor (61,8%), Ereignisrate von 53 (0,7). Es kam bei 20 Personen zu Verletzungen, Vergiftungen oder verfahrensbedingten Komplikationen (58,8%). Die Ereignisrate war 59 (0,7). Erkrankungen der Haut oder des Unterhautzellgewebes geschahen in 15 Patienten (44,1%) und das bei einer Ereignisrate von 26 (0,3). Zehn Mal kam es zu Ohr- oder Labyrinthkrankungen (29,4%). Die Ereignisrate war 16 (0,2). Etwas häufiger mit 13 Vorfällen waren die Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems oder des Bindegewebes (38,2%), Ereignisrate von 30 (0,4). Erkrankungen des Nervensystems traten acht Mal auf (23,5%), mit einer Ereignisrate von 16 (0,2). Erkrankungen des Immunsystems gab es etwas seltener mit fünf Fällen (14,7%) und einer Ereignisrate von 6 (0,1). Sechs Untersuchungen wurden gemacht (17,6%), bei denen die Ereignisrate 7 (0,1) betrug. Die Augenkrankheiten und die psychiatrische Erkrankung traten jeweils in drei Patienten ein (8,8%). Bei den Augenkrankheiten mit einer Ereignisrate von 3 (0,0) und bei den psychiatrischen Erkrankungen 8 (0,1). In der Altersgruppe ≥ 60 Monate erlitten vier Patienten eine Infektion oder Infestation (66,7%). Die Ereignisrate betrug 15 (1,4). Zwei der Patienten hatten allgemeine Erkrankungen oder Beschwerden an der Injektionsstelle (33,3%). 1 (0,3) war die Ereignisrate. Jeweils drei der Patienten (50%) durchlebten eine Erkrankung der Atemwege, des Brustkorbs oder des Mediastinums oder Verletzungen, Vergiftungen oder verfahrensbedingten Komplikationen. Einmal mit einer Ereignisrate von 12 (1,1) und im anderen Fall von 6 (0,6). Gastrointestinale Erkrankungen traten in einem Patienten auf (16,7%). Dieser wies eine Ereignisrate von 72 (6,8) auf. Es kam weder zu Erkrankungen der Haut oder des Unterhautzellgewebes, noch zu Erkrankungen des Immunsystems. Vier Teilnehmende hatten eine Ohr- oder Labyrinthkrankung (66,7%), mit einer Ereignisrate von 12 (1,1). Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems oder des Bindegewebes kamen in Kohorte 4 zwei Mal vor (33,3%). Die Ereignisrate betrug 9 (0,8). Zu Erkrankungen des Nervensystems kam es ebenfalls zwei Mal, jedoch mit einer Ereignisrate von 7 (0,7). Untersuchungen, Augenkrankheiten und die psychiatrische Erkrankung wurden jeweils einmal festgestellt (16,7%), alle Male mit einer Ereignisrate von 1 (0,1).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-236: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, nach Preferred Term bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)									
	0 bis <6 N=11		≥ 6 bis <24 N=22		≥ 24 bis <60* N=34		$\geq 60^*$ N=6		Gesamt (N=73)	
Bevorzugter Begriff	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (Rate) ^b	Inzidenz n (%) ^a	Ereignis Rate m (Rate) ^b
Gesamte Behandlungsexposition (Personenjahre)	-	17,76	-	34,83	-	79,23	-	10,66	-	142,48
Probanden mit einer UE	11 (100,0)	197 (11,1)	21 (95,5)	322 (9,2)	33 (97,1)	685 (8,6)	6 (100,0)	139 (13,0)	71 (97,3)	1343 (9,4)
Pyrexie	8 (72,7)	24 (1,4)	9 (40,9)	18 (0,5)	12 (35,3)	66 (0,8)	2 (33,3)	2 (0,2)	31 (42,5)	110 (0,8)
Infektion der oberen Atemwege	5 (45,5)	11 (0,6)	8 (36,4)	14 (0,4)	14 (41,2)	44 (0,6)	1 (16,7)	1 (0,1)	28 (38,4)	70 (0,5)
Nasopharyngitis	4 (36,4)	11 (0,6)	8 (36,4)	19 (0,5)	10 (29,4)	16 (0,2)	2 (33,3)	3 (0,3)	24 (32,9)	49 (0,3)
Erbrechen	3 (27,3)	4 (0,2)	5 (22,7)	16 (0,5)	11 (32,4)	27 (0,3)	1 (16,7)	48 (4,5)	20 (27,4)	95 (0,7)
Ohrenentzündung	3 (27,3)	5 (0,3)	5 (22,7)	11 (0,3)	8 (23,5)	22 (0,3)	3 (50,0)	5 (0,5)	19 (26,0)	43 (0,3)
Nasenschleimhautentzündung	3 (27,3)	10 (0,6)	5 (22,7)	10 (0,3)	9 (26,5)	11 (0,1)	0	0	17 (23,3)	31 (0,2)
Virale Infektion	4 (36,4)	19 (1,1)	8 (36,4)	37 (1,1)	4 (11,8)	21 (0,3)	0	0	16 (21,9)	77 (0,5)
Husten	2 (18,2)	4 (0,2)	3 (13,6)	6 (0,2)	7 (20,6)	14 (0,2)	2 (33,3)	3 (0,3)	14 (19,2)	27 (0,2)
Durchfall	3 (27,3)	6 (0,3)	4 (18,2)	4 (0,1)	6 (17,6)	10 (0,1)	1 (16,7)	12 (1,1)	14 (19,2)	32 (0,2)
Sturz	1 (9,1)	1 (0,1)	3 (13,6)	8 (0,2)	9 (26,5)	13 (0,2)	1 (16,7)	1 (0,1)	14 (19,2)	23 (0,2)
Ausschlag	2 (18,2)	2 (0,1)	4 (18,2)	4 (0,1)	7 (20,6)	11 (0,1)	0	0	13 (17,8)	17 (0,1)
Verstopfung	2 (18,2)	2 (0,1)	4 (18,2)	4 (0,1)	5 (14,7)	7 (0,1)	1 (16,7)	1 (0,1)	12 (16,4)	14 (0,1)
Zahnen	6 (54,5)	18 (1,0)	6 (27,3)	19 (0,5)	0	0	0	0	12 (16,4)	37 (0,3)
Naserverstopfung	4 (36,4)	8 (0,5)	1 (4,5)	1 (0,0)	5 (14,7)	6 (0,1)	1 (16,7)	1 (0,1)	11 (15,1)	16 (0,1)
Mittelohrentzündung	2 (18,2)	2 (0,1)	5 (22,7)	14 (0,4)	4 (11,8)	6 (0,1)	0	0	11 (15,1)	22 (0,2)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (9,1)	1 (0,1)	2 (9,1)	2 (0,1)	6 (17,6)	10 (0,1)	2 (33,3)	2 (0,2)	11 (15,1)	15 (0,1)
Ohrenschmerzen	0	0	2 (9,1)	2 (0,1)	5 (14,7)	7 (0,1)	3 (50,0)	11 (1,0)	10 (13,7)	20 (0,1)
Gastroenteritis	2 (18,2)	3 (0,2)	2 (9,1)	5 (0,1)	5 (14,7)	14 (0,2)	0	0	9 (12,3)	22 (0,2)
Risswunde der Haut	1 (9,1)	1 (0,1)	4 (18,2)	4 (0,1)	4 (11,8)	5 (0,1)	0	0	9 (12,3)	10 (0,1)
Arthropodenbiss	1 (9,1)	1 (0,1)	2 (9,1)	6 (0,2)	5 (14,7)	5 (0,1)	0	0	8 (11,0)	12 (0,1)
COVID-19	2 (18,2)	2 (0,1)	2 (9,1)	2 (0,1)	4 (11,8)	4 (0,1)	0	0	8 (11,0)	8 (0,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bindehautentzündung	1 (9,1)	1 (0,1)	4 (18,2)	7 (0,2)	3 (8,8)	3 (0,0)	0	0	8 (11,0)	11 (0,1)
Reaktion an der Injektionsstelle	2 (18,2)	3 (0,2)	4 (18,2)	12 (0,3)	2 (5,9)	30 (0,4)	0	0	8 (11,0)	45 (0,3)
Oropharyngeale Schmerzen	0	0	1 (4,5)	1 (0,0)	6 (17,6)	7 (0,1)	1 (16,7)	3 (0,3)	8 (11,0)	11 (0,1)
Infektion mit dem Respiratorischen Synzytialvirus	3 (27,3)	3 (0,2)	0	0	5 (14,7)	5 (0,1)	0	0	8 (11,0)	8 (0,1)
Rhinitis	0	0	4 (18,2)	6 (0,2)	4 (11,8)	10 (0,1)	0	0	8 (11,0)	16 (0,1)
Arthralgie	0	0	1 (4,5)	1 (0,0)	4 (11,8)	10 (0,1)	2 (33,3)	2 (0,2)	7 (9,6)	13 (0,1)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	1 (9,1)	1 (0,1)	4 (18,2)	4 (0,1)	2 (5,9)	2 (0,0)	0	0	7 (9,6)	7 (0,0)
Erythem an der Injektionsstelle	3 (27,3)	13 (0,7)	1 (4,5)	1 (0,0)	3 (8,8)	78 (1,0)	0	0	7 (9,6)	92 (0,6)
Otitis externa	0	0	0	0	6 (17,6)	8 (0,1)	0	0	6 (8,2)	8 (0,1)
Epistaxis	0	0	0	0	5 (14,7)	15 (0,2)	0	0	5 (6,8)	15 (0,1)
Nasennebenhöhlenentzündung	0	0	0	0	3 (8,8)	4 (0,1)	2 (33,3)	4 (0,4)	5 (6,8)	8 (0,1)
Unwohlsein	1 (9,1)	1 (0,1)	3 (13,6)	6 (0,2)	0	0	0	0	4 (5,5)	7 (0,0)
Gastroenteritis viral	0	0	0	0	4 (11,8)	4 (0,1)	0	0	4 (5,5)	4 (0,0)
Kopfschmerzen	0	0	0	0	4 (11,8)	5 (0,1)	0	0	4 (5,5)	5 (0,0)
Taubheit	2 (18,2)	2 (0,1)	0	0	1 (2,9)	1 (0,0)	0	0	3 (4,1)	3 (0,0)

UE, Unerwünschtes Ereignis; m, Gesamtzahl der Ereignisse; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Anzahl der Probanden mit dem Ereignis
 UE, die nach dem Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. Die UEs wurden mit MedDRA Version 24.1 kodiert und nach dem Schweregrad gemäß NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft.
^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Teilnehmer in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Teilnehmer mit mehr als einer einer UE der gleichen SOC wurden nur einmal für diese SOC gezählt.
^b Die expositionsbereinigten Ereignisraten wurden berechnet, indem die Gesamtzahl der Ereignisse (m) durch die gesamte Behandlungsexposition in jeder Behandlungsgruppe geteilt wurde. Mehrfaches Auftreten einer UE mit der gleichen SOC bei einem Teilnehmer wurden für jedes Auftreten für diese SOC gezählt.
 *Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.
 Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 11.2.3.2.1

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate und die Altersgruppe ≥ 60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥ 6 bis < 24 Monate und Altersgruppe 0 bis < 6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Pyrexie ist in der Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate zwölf Mal aufgetreten (35,3%). Die Ereignisrate betrug 66 (0,8). Bei der Infektion der oberen Atemwege waren es 14 (41,2%). Hier mit einer Ereignisrate von 44 (0,6). Zehn Patienten erlebten eine Nasopharyngitis (29,4%), mit einer Ereignisrate von 16 (0,2). Erbrechen mussten elf Personen (32,4%). Die Ereignisrate betrug 27 (0,3). Acht Patienten erlitten eine Ohrenentzündung (23,5%), mit einer Ereignisrate von 22 (0,3). Eine Nasenschleimhautentzündung ist in neun Fällen aufgetreten (26,5%). Die Ereignisrate lag bei 11 (0,1). Die Inzidenz lag bei acht unerwünschten Ereignissen bei vier (11,8%): Virale Infektion, Mittelohrentzündung, Risswunde der Haut, COVID-19, Rhinitis, Arthralgie, virale Gastroenteritis und Kopfschmerzen. Die Ereignisraten unterschieden sich: 21 (0,3), 6 (0,1), 5 (0,1), 4 (0,1), 10 (0,1), 10 (0,1), 4 (0,1) und 5 (0,1). Husten kam bei sieben Patienten vor (20,6%). Die Ereignisrate war 14 (0,2). Auch die Inzidenz von sechs kam mehrmals vor (17,6%): Durchfall, Schmerzen in den Extremitäten, Oropharyngeale Schmerzen und Otitis externa. Bei den ersten beiden betrug die Ereignisrate 10 (0,1) und danach 7 (0,1) und 8 (0,1). Neun Patienten sind gestürzt (26,5%) und das mit einer Ereignisrate von 13 (0,2). Außerdem haben sieben Patienten einen Ausschlag bekommen (20,6%). Dies mit einer Ereignisrate von 11 (0,1). Sieben Mal kam es zu einer Inzidenz von fünf (14,7%): Verstopfung, Nasenverstopfung, Ohrenscherzen, Gastroenteritis, Arthropodenbiss, Infektion mit dem Respiratorischen Synzytialvirus und Epistaxis. Die Ereignisraten betrugen: 7 (0,1), 6 (0,1), 7 (0,1), 14 (0,2), 5 (0,1), 5 (0,1) und 15 (0,2). Das Zahnen war bei niemandem ein Problem, ebenso wie das Unwohlsein. Die Bindehautentzündung trat in 3 Personen auf (8,8%), gleiches gilt für das Erythem an der Injektionsstelle und die Nasennebenhöhlenentzündung. Die Ereignisraten lagen bei 3 (0,0), 78 (1,0) und 4 (0,1). Reaktionen an der Injektionsstelle und die Hand-Fuß-Mund-Krankheit kamen jeweils 2-mal vor (5,9%). Einmal mit einer Ereignisrate von 30 (0,4) und einmal mit 2 (0,0). Eine Person erlebte ein Taubheitsgefühl (2,9%), bei einer Ereignisrate von 1 (0,0). In der Altersgruppe ≥ 60 Monate waren die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse die Ohrentzündung und die Ohrenscherzen (50%). Dies mit den Ereignisraten 5 (0,5) und 11 (1,0). Danach folgten mit einer Inzidenz von zwei (33,3%) die Pyrexie, die Nasopharyngitis, der Husten, die Schmerzen in den Extremitäten, die Arthralgie und die Nasennebenhöhlenentzündung. Die Ereignisraten lagen bei 2 (0,2), 3 (0,3) oder 4 (0,4). Einzelne Personen waren von Infektionen der oberen Atemwege, Erbrechen, Durchfall, Stürzen, Verstopfung, Nasenverstopfung oder Oropharyngealen Schmerzen betroffen (16,7%). Die Ereignisraten variierten von 1 (0,1) bis und 3 (0,3) über 12 (1,1) bis 48 (4,5).

UE von Interesse/besonderem Interesse

Tabelle 4-237: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie BMN 111-208, Ereignisse von Interesse/besonderem Interesse, Gesamtraten, nach Kohorte (Sicherheitspopulation) – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)				
	0 bis <6 N=11	≥6 bis <24 N=22	≥24 bis <60* N=34	≥60* N=6	Gesamt (N=73)
Probanden mit einem EOI, n (%) ^a					
Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (36,4)	5 (22,7)	5 (14,7)	0	14 (19,2)
Hypotonie	1 (9,1)	0	1 (2,9)	0	2 (2,7)
Änderung der Herzfrequenz	0	0	0	0	0
Hypersensitivität (SMQ Narrow)	4 (36,4)	7 (31,8)	12 (35,3)	0	23 (31,5)
Avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen	0	0	0	0	0
Epiphysenlösung des Femurkopfs	0	0	0	0	0
Frakturen	0	0	1 (2,9)	0	1 (1,4)
UE, Unerwünschtes Ereignis; EOI, Ereignis von Interesse; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ, Standardisierte MedDRA-Abfragen. SUEs, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament in BMN 111-202 und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten oder sich verschlimmerten, wurden berücksichtigt. SUEs wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und nach dem Schweregrad mit NCI CTCAE Version 4.0 eingestuft. ^a Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in der Sicherheitspopulation (N für jede Behandlungsgruppe) als Nenner berechnet. Probanden mit mehr als einem UE der gleichen Kategorie wurden nur einmal für diese Kategorie gezählt. ^b Der Zusammenhang mit dem Studienmedikament wurde vom Prüfarzt beurteilt. *Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets. Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022 Tabelle 11.2.1.1					

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥2 Jahre) sind nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate und die Altersgruppe ≥60 Monate von Relevanz. Altersgruppe ≥6 bis <24 Monate und Altersgruppe 0 bis <6 Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.

Bei der Betrachtung der Ereignisse von Interesse (EOI) ließen sich in der Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate insgesamt 19 EOI feststellen. Darunter erlebten fünf der 34 Patienten eine Reaktion an der Injektionsstelle (14,7%). Jeweils eine Person hatte eine Hypotonie oder Brüche (2,9%). Die restlichen zwölf Patienten wiesen eine Überempfindlichkeit auf (35,3%). In der Altersgruppe ≥60 Monate wurde keines der sieben EOI berichtet.

Zusammenfassung Studie BMN 111-208

Die langfristige Verabreichung von Vosoritid wurde im Allgemeinen gut vertragen. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die Verabreichung von Vosoritid zeigten die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate und der Altersgruppe ≥60 Monate keine großen Unterschiede. Es traten keine Todesfälle und keine mit der Studienmedikation in Verbindung gebrachten schwerwiegende Ereignisse auf.

Fast alle 40 (97,5 %) Probanden berichteten über mindestens ein UE während der BMN 111-208 Studie. Lediglich für einen Patienten in der jüngeren Altersgruppe wurde kein unerwünschtes Ereignis berichtet.

In BMN 111-208 wurden in den betrachteten Altersgruppen fünf SUE berichtet, von denen drei innerhalb der jüngeren Altersgruppe auftraten und zwei in der älteren Altersgruppe. Alle SUE wurden als nicht in Zusammenhang mit der Vosoritid-Behandlung stehend bewertet. Es gab keine Todesfälle. Keiner der Fälle führte zu einem Behandlungs- oder Studienabbruch. Es gab 13 UE und drei SUE, die zu einer Dosisunterbrechung führten.

37 (92,5 %) Probanden berichteten mindestens ein UE vom Grad 1, 28 (70 %) Probanden vom Grad 2 und drei (7,5 %) Probanden vom Grad 3.

Die am häufigsten gemeldeten UE in den zwei betrachteten Kohorten waren Infektionen und Infestationen, gefolgt von Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, Gastrointestinalen Erkrankungen und Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingten Komplikationen. Es wurden klinisch bedeutsame Unterschiede in der Inzidenz und den Ereignisraten für bestimmte UE zwischen den Altersgruppen beobachtet, jedoch kann dies auf die geringe Anzahl in der Altersgruppe ≥ 60 Monate zurückführbar sein.

EOI sind lediglich in der Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate aufgetreten. Das am häufigsten aufgetretene Ereignis ist die Überempfindlichkeit mit zwölf Fällen in dieser Altersgruppe (35,3%). Darauf folgen mit einer Inzidenz von fünf (14,7%) Reaktionen an der Injektionsstelle.

Unerwünschte Ereignisse in Early Access Program (Härtefallprogramm) und medizinischer Versorgung

Publizierte Daten zur Sicherheit von Vosoritid bei der Behandlung von Patienten mit Achondroplasia außerhalb klinischer Studien schließen ein Early Access Program (Arzneimittel-Härtefallprogramm) aus Frankreich sowie Kohorten aus Deutschland, Österreich und Portugal ein, die nach dem Marktzugang mit Vosoritid behandelt wurden. In dem Early Access Program traten 17 UE in 9 von 46 Patienten auf. Die meisten UE waren von geringem Schweregrad und beinhalteten Reaktionen an der Injektionsstelle ($n = 8$). Es traten keine schwerwiegenden UE auf [30]. Die Erfahrungen aus der medizinischen Praxis berichteten in ähnlicher Weise ein leicht kontrollierbares Nebenwirkungsprofil [37, 48].

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.***

Subgruppen-Analysen waren für die Studie BMN 111-205 a priori geplant und wurden durchgeführt (Tabelle 4-238). Für die Studie BMN 111-202 waren keine Subgruppen-Analysen geplant. Für die Studie BMN 111-302 waren jeweils sechs Subgruppenanalysen für die drei Haupt-Wirksamkeitsendpunkte geplant (nach Geschlecht, Alter bei Studienbeginn, Tanner-Stadium bei Studienbeginn, Geschlecht und Tanner-Stadium, z-Score Körpergröße an Baseline,

AGV an Baseline), wurden jedoch bis zum Datenschnitt am 25. Februar 2022 noch nicht durchgeführt. In der Studie BMN 111-208 waren Analysen nach Altersgruppen geplant, entsprechend der vorangegangenen Studie BMN 111-206, bei der die Studienteilnehmer in drei Alterskohorten eingeteilt wurden, welche a priori als Subgruppen betrachtet wurden. Diese Ergebnisse nach Altersgruppen werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Studie BMN 111-205

Tabelle 4-238: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie BMN 111-205

Studie BMN 111-205				
Endpunkt	Geschlecht (Männlich vs weiblich)	Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 , ≥ 8 bis < 11 , ≥ 11 bis < 15 , ≥ 15 bis < 18 Jahre)	z-Score Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 vs > -6 bis ≤ -5 vs > -5 bis ≤ -4 vs > -4)	Wachstumsgeschwindigkeit bei Studienbeginn ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$ bis $\leq 4,5$ vs $> 4,5$ cm/Jahr)
Morbidität				
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)	•	•	•	•
z-Score Körpergröße	•	•	•	•
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	•	•	•	•
<ul style="list-style-type: none"> • a priori definierte Subgruppe 				
Quelle: BMN 111-205_16.1.9-Dokumentation of Statistical Methods				

Die Konsistenz des Behandlungseffekts für Vosoritid auf die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), z-Score Körpergröße und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment wurde für Untergruppen nach Geschlecht, Altersgruppe, z-Score Körpergröße an Baseline und AGV an Baseline untersucht. Der Fokus liegt auf den Ergebnissen bis Monat 48, danach nimmt die Anzahl der Probanden innerhalb jeder Untergruppe ab; zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 20. November 2019 hatten 29/30 Probanden, die die Behandlung fortsetzten, Daten für den Besuch in Monat 48.

Die Studie BMN 111-205 ist eine nicht vergleichende Studie. Aus diesem Grund ist eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren nicht möglich und es wurden keine Interaktionstests durchgeführt. Da es sich bei den a priori geplanten Subgruppenanalysen um explorative Analysen handelt, werden diese rein informativ hier dargestellt, ohne daraus mögliche Effektmodifikationen in jeder Subgruppe ableiten zu können.

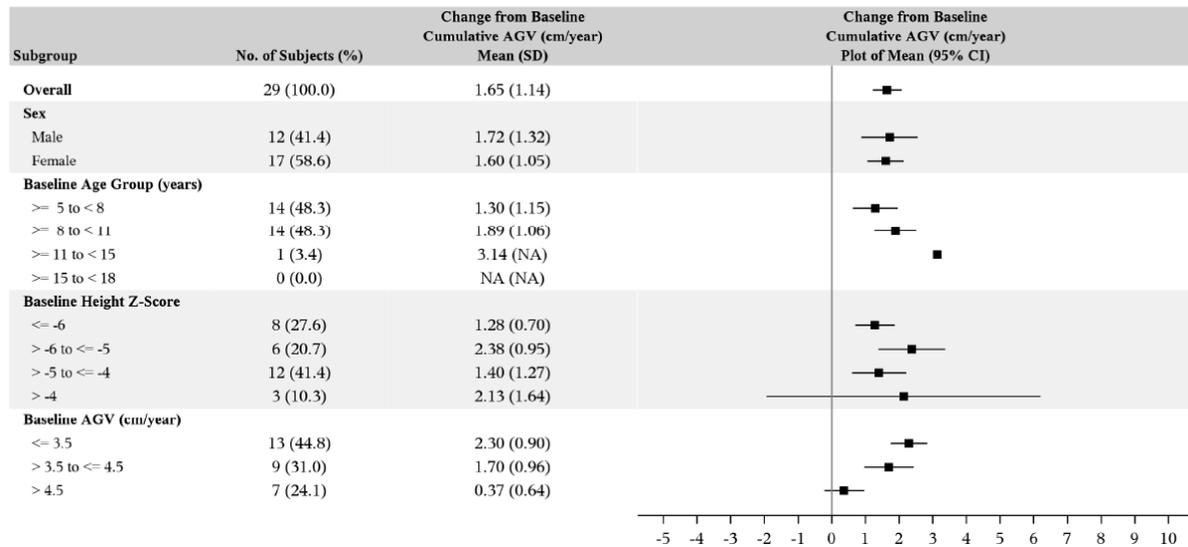


Abbildung 4-46: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung der kumulativen Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen

AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [annualized growth velocity]; CI, Konfidenzintervall; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Figure 10.4.1.1.1.1 and Figure 14.2.6.2.

Die Resultate der Subgruppenanalyse der Veränderungen der AGV gegenüber Baseline sind im Forest Plot zusammengefasst (Abbildung 4-46).

Die Subgruppenanalyse nach Altersgruppen zeigt, dass die Verbesserungen der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in allen Altersgruppen beobachtet wurden und über die Zeit erhalten blieben.

Die mittlere (SD) Verbesserung von AGV gegenüber Baseline in Monat 48 war ähnlich zwischen den Altersgruppen ≥ 5 bis < 8 Jahren (1,30 [1,15] cm/Jahr) und ≥ 8 bis < 11 Jahren (1,89 [1,06] cm/Jahr). Es gab nur einen Probanden in der Altersgruppe ≥ 11 bis < 15 Jahre, dessen AGV bei Studienbeginn 3,67 cm/Jahr betrug und eine Veränderung von 3,14 cm/Jahr gegenüber Baseline in Monat 48 zeigte.

Baseline AGV wurden kategorisiert als $\leq 3,5$ cm/Jahr (N = 13/30), $> 3,5$ bis $\leq 4,5$ cm/Jahr (N = 9/30) und $> 4,5$ cm/Jahr (N = 8/30). Verbesserungen von AGV wurden in allen 3 Untergruppenkategorien beobachtet; allerdings hatten die Probanden mit der niedrigsten AGV bei Studienbeginn im Allgemeinen die größte Verbesserung der AGV von Studienbeginn an.

Die z-Scores Körpergröße an Baseline wurden in die Kategorien ≤ -6 (N = 8/30), > -6 bis ≤ -5 (N = 6/30), > -5 bis ≤ -4 (N = 12/30) und > -4 (N = 4/30) eingeteilt. Verbesserungen der AGV wurden in allen vier Subgruppenkategorien beobachtet, unabhängig von den z-Scores Körpergröße an Baseline.

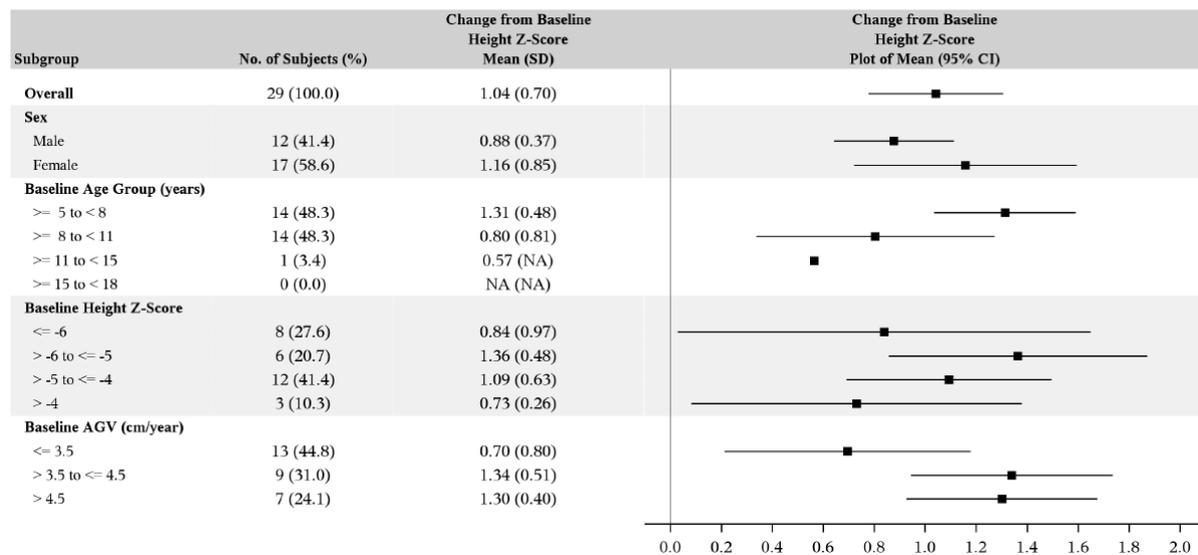


Abbildung 4-47: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des z-Scores der Körpergröße gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111- 202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen

CI, Konfidenzintervall; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Figure 10.4.1.2.1.1 and Figure 14.2.6.3.

Die Resultate der Subgruppenanalyse der Veränderungen des z-Scores Körpergröße gegenüber Baseline sind im Forest Plot zusammengefasst (Abbildung 4-47).

Die mittlere (SD) Verbesserung des z-Scores der Körpergröße von Baseline in Monat 48 betrug +1,31 (0,48) in der Gruppe ≥ 5 bis > 8 Jahre und +0,80 (0,81) in der Gruppe ≥ 8 bis < 11 Jahre. Der eine Proband in der Altersgruppe ≥ 11 bis < 15 Jahre hatte einen mittleren (SD) z-Score Körpergröße von -2,61 SD bei Studienbeginn und zeigte eine mittlere Veränderung von +0,57 von Studienbeginn bis Monat 48.

Subgruppenanalysen nach z-Scores Körpergröße an Baseline zeigen, dass Verbesserungen in den Körpergrößen-z-Scores in allen vier Subgruppenkategorien beobachtet wurden, unabhängig von den z-Scores Körpergröße an Baseline.

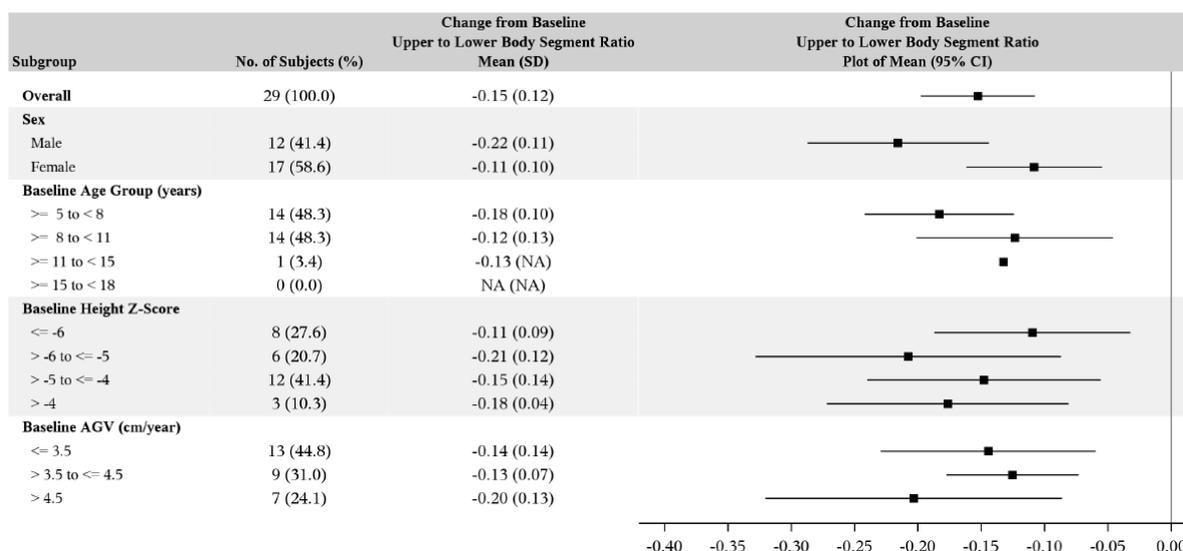


Abbildung 4-48: Forest Plot der mittleren (SD) Veränderung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten gegenüber Baseline im Monat 48 nach Subgruppe (FAS) (Studien BMN 111-202 und BMN 111-205) – Weitere Untersuchungen

CI, Konfidenzintervall; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 Figure 10.4.1.3.1.1 and Figure 14.2.6.4.

Die Resultate der Subgruppenanalyse Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment gegenüber Baseline sind im Forest Plot zusammengefasst (Abbildung 4-48).

Im Allgemeinen stimmen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit der Primäranalyse überein; kleine konsistente numerische Verbesserungen werden in allen Untergruppenkategorien beobachtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	BMN 111-202	BMN 111-205	BMN 111-302	BMN 111-208	Real World Data
Publikationen / Konferenzen	Irving 2015 [32], Irving 2018 [33], Savarirayan 2019 [43],	Hoover-Fong 2021 [31], Polgreen 2021 [39], Irving 2022 [36],	BioMarin Investors 2021 [56], Mohinke 2021 [53], Savarirayan 2021 [46],	Nicht zutreffend	Cormier-Daire 2022 [30], Cormier-Daire 2022 [48], Palm 2022 [37],

		Irving 2022 [52], Polgreen 2022 [40], Hoover Fong 2023 [50]	Savarirayan 2021 [47], Leiva-Gea 2022 [57], Hoover-Fong 2023 [49], Polgreen 2023 [41] Irving 2022 [36], Irving 2022 [52], Polgreen 2022 [40]		Savarirayan 2022 [58]
Studienberichte und Analysen	CSR BMN 111-202 Final [124] SAP BMN 111-202 [125]	CSR BMN 111-205 Interim [126] CSR BMN 111-205 errata [127] SAP BMN 111-205 [128] Efficacy update report BMN 111-205 [129] NH-Analysen einfügen[130, 131]	CSR BMN 111-302 Interim [117] CSR BMN 111-302 Soft Lock [118] CSR BMN 111-302 Interim 2 [119] SAP BMN 111-302 [122] Data Monitoring Committee Charter BMN 111-301 and BMN 111-302 [75] Efficacy update report BMN 111-302 [123] Efficacy update report BMN 111-302	CSR BMN 111-208 Interim [132] SAP BMN 111-208 Interim [133] Efficacy update report BMN 111-208 [134]	Nicht zutreffend

			Durability of Vos Tx effect [120]		
			Item level analysis report BMN 111-302 [121]		
			NH Analysen einfügen[130, 131]		
Studienregistereinträge	NCT 02055157 [108] WHO: NCT 02055157 [109] EudraCT: 2013-004137-32 [110]	NCT 02724228 [111] EudraCT: 2015-004004-30 [112]	NCT 03424018 [104] WHO: NCT 03424018 [105] EudraCT: 2017-002404-28 [106] AMICE: 2017-002404-28 [107]	NCT 03989947 [113] WHO: NCT 03989947 [114] EudraCT: 2018-004364-66 [115] WHO: 2018-004364-66 [116]	Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Vosoritid handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11, Halbsatz 1, SGB V bereits durch die Zulassung, auf Basis der Zulassungsstudien, und unabhängig von der vorliegenden Evidenzstufe, als belegt. Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro nach 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V am 1. Dezember 2022 wurde jedoch die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens für VOXZOGO® gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksam. Zur Beurteilung der Aussagekraft zum Nachweis des Zusatznutzens werden die in diesem Dossier präsentierten Studien und Analyseergebnisse im Folgenden zusammengefasst.

Achondroplasie ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die sich durch disproportionalen Skelettwachstum auszeichnet und für die es bisher keine zugelassene Therapie gab, die den

Krankheitsmechanismus adressiert. Somit stellt Vosoritid die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit Achondroplasie dar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sechs klinischen Studien, einer prospektiven Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht. Neben zwei randomisierten vergleichenden Studien umfasst das Studienprogramm vier Langzeitbeobachtungen von insgesamt bis zu 8 Jahren.

Die zentrale/pivotal Studie für Kinder in der Altersgruppe von 5 bis <18 Jahren ist die Studie BMN 111-301, eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenter-Studie der Phase 3 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer täglichen subkutanen Injektion von 15 µg/kg Vosoritid gegenüber Placebo. Für die Altersgruppe von 2 bis <5 Jahren ist die Studie BMN 111-206, eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie der Phase 2 zur Bewertung der Sicherheit und Effektivität von Vosoritid bei Säuglingen und Kleinkindern mit Achondroplasie, die zentrale Studie. Die Studienteilnehmer wurden in drei Alterskohorten eingeteilt, darunter die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Altersgruppe ≥ 24 bis <60 Monate.

Mit diesen zwei randomisierten Studien liegt jeweils ein direkter Vergleich von Vosoritid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care vor, die durch den Kontrollarm Placebo repräsentiert ist. Die Beobachtungsdauer war jeweils 52 Wochen.

Die pivotal Studie BMN 111-301 (NCT03197766) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie von hoher Qualität bezüglich Planung, Durchführung und Auswertung und ist damit gemäß der Evidenzklassifizierung der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe 1b, i.e. die höchste mit einer einzelnen Studie zu erreichenden Stufe, zuzuordnen. Trotz der Seltenheit der Erkrankung wurde eine große Zahl von Studienteilnehmern rekrutiert (n=121). Das Verzerrungspotenzial wurde aufgrund adäquater Randomisierungsprozedur, Verblindung aller Beteiligten, ergebnisunabhängiger Berichterstattung und Fehlen anderer potenziell verzerrender Faktoren als niedrig eingestuft.

Bei der Studie BMN 111-206 (NCT03583697) handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenter-Studie von hoher Qualität und der Evidenzstufe 1b deren Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft wurde.

Als weitere Untersuchungen dargestellt sind Studie BMN 111-302, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-301, und die Studie BMN 111-208, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-206 sowie die Studie BMN 111-202, eine offene, sequenzielle, multizentrische Phase-2-Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie und deren Erweiterungsstudie BMN 111-205. Diese vier Studien haben zwar ein offenes Studiendesign, die lange Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 8 Jahren ermöglicht jedoch Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Vosoritid bei Kindern mit ACH.

Die Ergebnisse aller Studien basieren auf den patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die Endpunktkategorie Mortalität ist in der Achondroplasie nicht relevant, wird jedoch durch unerwünschte Ereignisse mitefassen. Einige herangezogene Endpunkte bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), Körpergröße (z-Score, für das Alter und Geschlecht adjustiert), und anderer anthropometrischer Parameter wurden bei Kindern mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen wie der Achondroplasie vom G-BA als patientenrelevant befürwortet (Beschluss zur Vosoritid-Nutzenbewertung vom 18. 03. 2022 [140] sowie drei weitere Nutzenbewertungen [10-12]). Die Instrumente, die zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQLTM, QoLISSY[®], ITQOL) und funktionellen Selbständigkeit (WeeFIM[®]) verwendet werden sind allgemein und vom G-BA in früheren Beschlüssen anerkannte Messinstrumente und wurden im vorliegenden Indikationsgebiet Achondroplasie validiert. Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist deshalb als hoch einzuschätzen.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Vosoritid in der Therapie der Achondroplasie auf Basis von zwei randomisierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität sowie Relevanz für Kinder in Deutschland, ergänzt durch Studien mit Langzeitdaten, als hoch einzustufen.

Da zwei randomisierte kontrollierte Einzelstudien sich ergänzend das gesamte Anwendungsgebiet von 2 bis <18 Jahre abdecken, können für alle betrachteten Endpunkte im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, die einen Hinweis darstellen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Für die abschließende Ableitung des Zusatznutzens von Vosoritid sollten die folgenden wesentlichen Aspekte berücksichtigt werden.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier Daten der beiden 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien BMN 111-301 (mit 121 teilnehmenden Kindern im Alter von 5 bis 18) und BMN 111-206 (mit teilnehmenden Kindern im Alter von 0 bis <5 Jahren, einschließlich 31 Kinder von 2 bis < 5 Jahren), deren Erweiterungsstudien sowie Langzeitbeobachtungen der Studie BMN 111 202/205 herangezogen. Da es derzeit in Deutschland außer Vosoritid keine spezifische, zielgerichtete Therapie für die Achondroplasie gibt, ist der Placebo-Vergleich in den randomisierten Studien gerechtfertigt und für den deutschen Versorgungskontext relevant, was in einem Beratungsgespräch am 16.03.2021 bestätigt wurde. Die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid konnte durch 7-Jahres-Nachbeobachtungsdaten der Phase-2-Studien (inklusive deren Erweiterungsstudien) im Vergleich zu unabhängigen Quellen von Daten zum natürlichen Verlauf gezeigt werden. Dieser Vergleich von natürlichen Verlaufsdaten mit Daten des hohen Evidenzlevels von zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien ist darin begründet, dass während der Machbarkeitsbewertung der pivotalen Zulassungsstudie seitens der Prüfer, Gesundheitsbehörden und der Familien erhebliche Bedenken in Bezug auf eine Verlängerung der einjährigen Placeboperiode geäußert wurden. Placebokontrollierte Studien mit einer Dauer von mehreren Jahren wurden als nicht praktikable Option erachtet, um nachhaltige Effekte auf das Wachstum nachzuweisen, auch da das Zeitfenster für eine Behandlung begrenzt ist und die Kinder daher nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung haben, von der Behandlung zu profitieren, welche durch eine längere Verweildauer im Placebo-Arm der Studie verkürzt würde. Die Verwendung von Daten aus Studien niedrigerer Evidenzstufen ist daher in diesem Kontext gerechtfertigt. Weiterhin sind auch indirekte Vergleiche zu externen Populationen möglich, da Achondroplasie gemäß Literatur eine Erkrankung mit geringer individueller Variabilität ist und standardisierte Wachstumskurven aus Europa vorliegen.

Die Ergebnisse einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber der zVT sind auf Endpunktebene in Tabelle 4-239 für die randomisierten Studien und in Tabelle 4-240 für die Langzeit-Erweiterungsstudien und vergleichenden Analysen mit externen Kontrollen zusammengefasst. Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 4-239: Übersicht des Zusatznutzens von Vosoritid auf Endpunktebene, basierend auf den RCT BMN 111-301 und BMN 111-206

Endpunkt	Intervention vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst	
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)		
Morbidität		
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: 1,62 (1,20; 2,03)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,88 (0,10; 1,65)	
z-Score Körpergröße		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: 0,96 (0,57; 1,34)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,83 (0,00; 1,65)	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: -0,13 (-0,49; 0,24)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: -0,31 (-1,07; 0,45)	
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten		
Verhältnis Oberarmlänge zu Unterarmlänge		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: -0,11 (-0,48; 0,26)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: -0,39 (-1,14; 0,36)	
Verhältnis Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	SMD: -0,11 (-0,47; 0,26)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,26 (-0,48; 1,00)	
Verhältnis Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (Tibia)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	SMD: -0,24 (-0,61; 0,12)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: 0,02 (-0,72; 0,75)	
Verhältnis Armspannweite zu Stehhöhe		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	SMD: -0,29 (-0,66; 0,08)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	SMD: -0,20 (-0,96; 0,57)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL (Eltern-berichtet)		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges' g: -0,08 (-0,45; 0,29)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
PedsQL (selbst-berichtet)		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges' g: 0,24 (-0,29; 0,76)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
QoLISSY (Eltern-berichtet)		

Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges' g: -0,21 (-0,57; 0,16)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
QoLISSY (selbst-berichtet)		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges' g: 0,30 (-0,21; 0,81)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
ITQoL		
Allgemeine Gesundheit		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Nicht erhoben	
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Hedges' g: 0,09 (-0,71; 0,89)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperliche Fähigkeiten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Nicht erhoben	
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Hedges' g: 0,71 (-0,06; 0,1,47)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
WeeFIM		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges' g: 0,05 (-0,32; 0,42)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Hedges' g: 0,07 (-0,66; 0,80)	Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
Jegliche UE		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,00 (0,95; 1,05); p=0,9906	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	
UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	
Schwerwiegende UE (SUE)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 0,76 (0,18; 3,26); p=0,7147	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,37 (0,10; 1,38); p=0,1386	
SUE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
Schwere UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,02 (0,21; 4,84); p=0,9834	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,50 (0,09; 2,80); p=0,4271	
UE, die zum Tod führten		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
UE nach SOC und PT bei >10% der Studienteilnehmer in einem Studienarm^b		
Reaktion an der Injektionsstelle		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,54 (1,14; 2,09); p=0,0053	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,95 (1,25; 3,04); p=0,0034	
Rötung der Injektionsstelle		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,04 (0,81; 1,34); p=0,7470	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,89 (1,20; 2,96); p=0,0056	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
Schwellung der Injektionsstelle		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 3,90 (1,71; 8,89); p=0,0012	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 2,98 (0,68; 13,08); p=0,1487	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
Für keines der anderen UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Studienteilnehmer in einem der Studienarme auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen		Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
UE von besonderem Interesse^c		
Reaktionen an der Injektionsstelle^d		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 1,04 (0,88; 1,22); p=0,6534	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,62 (1,14; 2,29); p=0,0065	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
Blutdruckabfall		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 2,71 (0,76; 9,73); p=0,1262	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,74 (0,11; 5,00); p=0,7612	
Änderung der Herzfrequenz		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
Hypersensitivität (enger Umfang)		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: 2,32 (1,03; 5,24); p=0,0422	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 1,15 (0,63; 2,11); p=0,6504	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
Avaskuläre Nekrosen		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
Epiphysenlösung des Femurkopfs		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
Frakturen		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: NA (NA, NA)	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	RR: 0,74 (0,05; 11,45); p=0,8322	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
Algorithmische Anaphylaxie SMQ		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) ^a	Keine Ereignisse aufgetreten	
ITQoL, Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (Infant Toddler Quality of Life); NA, nicht anwendbar; NCI CTCAE, National Cancer Institute-Common terminology criteria for adverse events; PedsQL, Pädiatrisches Inventar zur		

Lebensqualität (Pediatric Quality of Life Inventory); PT, Preferred Term; QoLISSY, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (Quality of Life in Short Stature Youth); RR, Relative Risk; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ, Standardised MedDRA Queries; SOC, System Organ Class; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE, Unerwünschtes Ereignis; WeeFIM, Pädiatrische Messung der funktionalen Unabhängigkeit II (Pediatric Functional Independence Measure II)

^a Die Sicherheitspopulation in Studie BMN 111-206 umfasste alle drei Altersgruppen (0 bis <6 Monate, ≥6 bis <24 Monate, ≥24 bis <60 Monate), während für das vorliegende Anwendungsgebiet nur die Altersgruppe ≥24 bis <60 Monate relevant ist

^b Für die Kategorie ‚UE nach SOC und PT bei >10% der Studienteilnehmer in einem Studienarm‘ sind nur die Ereignisse dargestellt, für die ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied besteht.

^c Für die Kategorie ‚UE von besonderem Interesse‘ wurden alle Ereignisse unabhängig von der statistischen Signifikanz eines Behandlungsunterschieds dargestellt

^d Das UE von besonderem Interesse ‚Reaktionen an der Injektionsstelle‘ besteht aus mehr als einem UE-Begriff. Dies erklärt mögliche Unterschiede gegenüber ‚UE nach SOC und PT bei >10%‘, wobei der Preferred Term für ‚Reaktionen an der Injektionsstelle‘ nur aus diesem Begriff besteht.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-240: Übersicht über den Langzeit-Behandlungseffekt und Nachhaltigkeit der Behandlungswirkung von Vosoritid aus Erweiterungsstudien (BMN 111-302, 202/205 und 208) sowie vergleichenden Analysen mit externen unbehandelten Kohorten

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (Alter an Baseline)	Studie/Art der Analyse	Dauer (Jahre)	Ergebnis	Nutzen und Zusatznutzen
Morbidität				
Jährliche Wachstums-geschwindigkeit (AGV)				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260	3,5 und bis max. 5	Die positive Wirkung von Vosoritid auf das Wachstum blieb über 3,5 Jahre erhalten. AGV an Baseline: 4,26 (1,54) cm/Jahr (n=58) Woche 104: 5,66 (0,82) cm/Jahr (n=48) Woche 156: 5,57 (0,76) cm/Jahr (n=52) Woche 182: 5,45 (0,79) (n=34) Auch bei den Teilnehmern, die nach 1 Jahr Placebo auf Vosoritid wechselten, blieb die Verbesserung erhalten AGV an Baseline: 3,77 (1,29) cm/Jahr (n=61) Woche 52: 5,64 (1,49) (n=53) Woche 104: 5,45 (1,35) (n=58) Woche 130: 5,43 (1,22) (n=42)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung 111-301 (52 Wochen) + 111-302 (52 Wochen) versus unbehandelte Kontrolle 111-901 (52 Wochen) + 111-301 Placebo-Arm (52 Wochen)	2	Der mit Vosoritid im ersten Behandlungsjahr beobachtete inkrementelle Anstieg der AGV wird im zweiten Behandlungsjahr ohne Abnahme beibehalten. AGV in 6-Monats-Intervallen beider Gruppen verläuft gleichbleibend über die Zeit, jedoch auf höherem Niveau in der mit Vosoritid behandelten Gruppe.	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202	7 und bis max. 8	Mittlere (SD) Verbesserung von AGV (in cm/Jahr) gegenüber Baseline: Monat 48: 1,49 (1,59) (alle Kohorten, n=29) Monat 60: 0,46 (1,44) (alle Kohorten; n=25) Monat 72: -0,04 (2,38) (alle Kohorten, n=17)	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260		<p>Monat 84: 0,13 8 (3,25) (Kohorten 1, 2, 3; n=8)</p> <p>Es zeigten sich in allen Kohorten Verbesserungen der AGV, die bis zu 7 Jahren anhielten.</p> <p>Ein leichter Rückgang in Monat 60 ist zu erwarten aufgrund eines natürlichen Abwärtstrends der AGV bei Kindern mit Achondroplasia in diesem Alter.</p> <p>In Monat 72, der Rückgang von -0,04 (2,38) cm/Jahr ist in erster Linie auf den in Kohorte 1 beobachteten Rückgang von -2,49 (2,48) cm/Jahr zurückzuführen (die Kohorten 2, 3 und 4 zeigen eine leichte Verbesserung).</p>	
BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206</p> <p>Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Monat 42</p>	3,5	<p>In der relevanten Alterskohorte von ≥ 2 bis < 5 Jahren betrug die mittlere (SD) AGV zu allen Zeitpunkten >5 cm pro Jahr, bis einschließlich Monat 42</p> <p>Die mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline war zu allen Zeitpunkten positiv, außer an zweien (Monat 18, -0,43 (2,40), n = 26; Monat 42, -0,22 (0,25), n=2).</p> <p>Bei den Probanden im Alter von ≥60 Monaten betrug die mittlere AGV >5 cm pro Jahr zu jedem verfügbaren Messzeitpunkt nach Baseline bis Monat 24).</p>	Erheblicher langfristiger Nutzen
z-Score Körpergröße				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301</p> <p>z-Score basierend auf Referenzpopulation mit durchschnittlicher Statur</p> <p>Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260</p>	3,5 und bis max. 5	<p>Die im ersten Jahr der Vosoritid-Behandlung beobachtete z-Score-Verbesserung setzte sich in den weiteren Jahren fort.</p> <p>Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: -5,09 (1,11)</p> <p>Veränderung Woche 52: +0,24 (0,31) (n=58)</p> <p>Veränderung Woche 104: +0,46 (0,57) (n=48)</p> <p>Veränderung Woche 156: +0,65 (0,63) (n=52)</p> <p>Veränderung Woche 182: +0,81 (0,63) (n=34)</p> <p>Auch bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid blieb die Verbesserung erhalten</p> <p>Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: -5,14 (1,09)</p> <p>Veränderung Woche 52: +0,23 (0,34) (n=53)</p> <p>Veränderung Woche 104: +0,38 (0,64) (n=58)</p> <p>Veränderung Woche 130: +0,50 (0,74) (n=42)</p>	Erheblicher langfristiger Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 z-Score basierend auf Referenzpopulation mit Achondroplasie Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260	3,5 und bis max. 5	Die Veränderung des Achondroplasie-referenzierten z-Scores Körpergröße war nach 3 und 3,5 Jahren Behandlung ausgeprägter im Vergleich zum Standard-referenzierten z-Score Körpergröße Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: 0,29 (1,05) (n=58) Veränderung Woche 52: +0,29 (0,18) (n=58) Veränderung Woche 104: +0,59 (0,31) (n=48) Veränderung Woche 156: +0,87 (0,40) (n=52) Veränderung Woche 182: +1,03 (0,42) (n=34) Bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid zeigte sich eine ähnliche Wachstumsverbesserung Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: 0,27 (0,94) (n=61) Veränderung Woche 52: +0,35 (0,20) (n=53) Veränderung Woche 104: +0,65 (0,36) (n=58) Veränderung Woche 130: +0,83 (0,42) (n=42)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung 111-301 (52 Wochen) + 111-302 (52 Wochen) versus unbehandelte Kontrolle 111-901 (52 Wochen) + 111-301 Placebo-Arm (52 Wochen)	2	Der Behandlungseffekt von Vosoritid auf den z-Score Körpergröße im Jahr 1 blieb bei kontinuierlicher Behandlung über 2 Jahre erhalten und die Unterschiede waren signifikant zu Gunsten von Vosoritid: BMN 111-301/302 (15 ug/kg Vosoritid) (n=52) versus BMN 111-901/301 (Placebo) (n=38): LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 1: +0,23 (0,12; 0,35), p=0,0001 LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 2: +0,44 (0,25; 0,63), p<0,0001	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende 3-Jahres-Querschnittsanalyse: Vosoritid-Behandlung in BMN 111-301/302 versus externe unbehandelte Kontrolle (ACH-NH-Studie/CLARITY)	3	Die Differenz z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe und unbehandelte ACH-NH-Kontrollgruppe: der mittlere (95% KI) Anstieg des z-Scores Körpergröße nach 3 Jahren war in der Vosoritid-Gruppe um 0,82 (0,68; 0,95) höher und ist statistisch signifikant (p-Wert <0,0001)	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach	7	Eine Verbesserung des z-Scores Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet	Erheblicher langfristiger Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 z-Score basierend auf Referenzpopulation mit durchschnittlicher Statur Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis Woche 96	und bis max. 8	Mittlere (SD) Verbesserung gegenüber Baseline: Monat 48: +1,04 (0,70) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60: + 0,88 (0,65) (alle Kohorten) (n=25) Monat 72: + 0,98 (0,59) (alle Kohorten) (n=18) Monat 78: +0,73 (0,62) (alle Kohorten) (n=12) Monat 84: +0,81 (0,66) (Kohorten 1, 2, 3) (n=9)	
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 z-Score basierend auf Referenzpopulation mit Achondroplasie Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis Woche 96	7 und bis max. 8	Eine Verbesserung des z-Scores Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet Mittlere (SD) Verbesserung gegenüber Baseline: Monat 48: +1,09 (0,48) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60: +1,29 (0,56) (alle Kohorten) (n=25) Monat 72: +1,56 (0,63) (alle Kohorten) (n=18) Monat 78: +1,40 (0,64) (alle Kohorten) (n=12) Monat 84: +1,46 (0,69) (Kohorten 1, 2, 3) (n=9)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Vosoritid-Behandlung in BMN 111-202/205 versus externe Kontrolle (ACH-NH-Studie/CLARITY) Vergleichende 7-Jahres-Querschnittsanalysen	7	Differenz z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe und unbehandelte ACH-NH-Kontrollgruppe: der mittlere (95% KI) Anstieg des z-Scores Körpergröße nach 7 Jahren war in der Vosoritid-Gruppe um 1,30 (0,94; 1,67) höher (p-Wert <0,0001), zu Gunsten von Vosoritid	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 182	3 und bis max. 3,5	Mittlere (SD) Veränderung z-Score Körpergröße gegenüber Baseline: Woche 52: +0,23 (0,49) (n=33) Woche 104: +0,33 (0,82) (n=21) Woche 130: +0,36 (0,79) (n=17) Woche 156: +0,77 (0,45) (n=9)	Erheblicher langfristiger Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>BMN 111-206/208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)</p>	<p>Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung in BMN 111-206/208 versus zwei externe Kontrollarme (ACH-NH/CLARITY und Placebo-Daten)</p> <p>Vergleichende 1-, 2-, 3-, 4-Jahres-Längs- und Querschnittsanalysen</p>		<p>Längsschnittanalysen: mittlerer x-Jahres-Zuwachs (95% KI) des z-Scores Körpergröße versus externe Kontrollen: Jahr 1: +0,45 (0,28, 0,63); p<0,0001 und 0,45 (0,29, 0,61); p<0,0001 Jahr 2: +0,59 (0,38, 0,80); p<0,0001 und 0,57 (0,36, 0,79), p<0,0001 Jahr 3: 0,86 (0,57, 1,15); p<0,0001 und 0,73 (0,33, 1,13);, p=0,0007 Jahr 4: 1,29 (0,83, 1,74); p<0,0001 und NA</p> <p>Querschnittsanalysen: mittlere (95% KI) Zunahme des z-Scores Körpergröße von Baseline bis Jahr x, versus externe Kontrollen: Jahr 1: 0,40 (0,21, 0,59); p=0,0002 und 0,24 (-0,08, 0,56); p=0,1376 Jahr 2: 0,58 (0,34, 0,82); p<0,0001 und 0,33 (-0,01, 0,66); p=0,0594 Jahr 3: 0,80 (0,48, 1,12); p<0,0001 und 0,55 (0,17, 0,93); p=0,0069 Jahr 4: 1,42 (0,91, 1,93); p=0,0002 und 1,10 (0,46, 1,74); p=0,0042</p>	<p>Erheblicher langfristiger Zusatznutzen</p>
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment				
<p>BMN 111-302 (5 bis < 18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301</p> <p>Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 182 und darüber hinaus bis max. Woche 260</p>	<p>3,5 und bis max. 5</p>	<p>Insgesamt war die Verbesserung des Wachstums bei beiden Behandlungsgruppen nicht mit einer Verschlechterung des Verhältnisses von oberem und zu unterem Körpersegment im Laufe der Zeit verbunden. Es zeigte sich ein kleiner positiver Trend bis zur Behandlungsdauer von 3,5 Jahre Mittleres Verhältnis (SD) an Baseline: 1,98 (0,20) (n=58) Mittlere Veränderung (SD) gegenüber Baseline: Woche 52: -0,03 (0,11) (n=58) Woche 104: -0,09 (0,11) (n=43) Woche 182: -0,13 (0,21) (n=34) Die Verbesserungen bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid waren entsprechend: Mittleres Verhältnis (SD) an Baseline: 1,98 (0,18) (n=61) Mittlere Veränderung (SD) gegenüber Baseline:</p>	<p>Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			Woche 52: -0,03 (0,08) (n=46) Woche 104: -0,05 (0,12) (n=56) Woche 182: -0,06 (0,22) (n=3)	
BMN 111-901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	Vergleichende Analyse: Vosoritid-Behandlung 111-301 (52 Wochen) + 111-302 (52 Wochen) versus unbehandelte Kontrolle 111-901 (52 Wochen) + 111-301 Placebo-Arm (52 Wochen)	2	Die Daten des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment zeigen einen Trend zu einer Verbesserung der Körperproportionen im Vosoritid-Arm bis zum Jahr 2 im Vergleich zu den Probanden im Placebo-Arm BMN 111-301/302 (15 ug/kg Vosoritid) (n=45) versus BMN 111-901/301 (Placebo) (n=38): LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 1: -0,01 (-0,06; 0,03), p = 0,6203 LS Mean Differenz (95% KI) im Jahr 2: -0,05 (0,09, 0,01), p = 0,0214	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis Woche 96	7 und bis max. 8	Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment bei Studienbeginn und die Veränderung über den gesamten Studienzeitraum zeigt keine Verschlechterung, sondern einen Trend zur Verbesserung des Verhältnisse im Laufe der Zeit. Mittlere (SD) Verbesserung des Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline: Monat 48: -0,15 (0,12) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60: -0,16 (0,11) (alle Kohorten) (n=23) Monat 72: -0,23 (0,18) (alle Kohorten) (n=16) Monat 78: -0,18 (0,12) (alle Kohorten) (n=12) Monat 84: -0,18 (0,10) (Kohorten 1,2,3) (n=9)	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen
BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 182	3 und bis max. 3,5	In den Altersgruppen ≥24 bis <60 Monate und ≥60 Monate, war im Laufe der Zeit ein Rückgang des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten festzustellen, was mit dem natürlichen Wachstumsmuster in dieser Altersgruppe von Teilnehmern mit ACH übereinstimmt. Mittleres (SD) Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Woche 26: 2,27 (0,22) (n=31) Woche 52: 2,22 (0,19) (n=33) Woche 78: 2,13 (0,19) (n=26)	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			Woche 104: 2,15 (0,19) (n=21) Woche 130: 2,06 (0,16) (n=17) Woche 156: 2,04 (0,09) (n=8)	
Körperproportionen-verhältnisse der Extremitäten				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 78 und darüber hinaus bis max. Woche 130	2,5	Es gab keine Veränderung in den Körperproportionsverhältnissen über die Zeit, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge.	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen,
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Monat 66	5,5	In Übereinstimmung mit den Körperproportionen für das Verhältnis von Ober- zu Unterkörper wurden keine bedeutenden Veränderungen in den Körperproportionsverhältnissen über die Zeit, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge beobachtet.	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen
BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 182	3 und bis max. 3,5	Es gab keine Veränderung in den Körperproportionsverhältnissen über die Zeit.	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PedsQL				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 130	2,5	Die Punktzahlen blieben im Laufe der Zeit in jeder PedsQL-Domäne sowohl in der selbstberichteten als auch in der Elternberichteten Version unverändert	Kein Hinweis auf langfristige Veränderung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Analyse der 3-Jahres Ergebnisse auf Item- und Domänenebene Spearman-Korrelationen für die Stärke der Beziehung zwischen z-Score Körpergröße, jedem Item und ihren entsprechenden Domänen	3	In der Domäne ‚Physische Funktion‘ zeigt sich ein Anstieg, in der Elternversion nicht signifikant. Schwach positive Korrelationen des Gesamt-Summen-Scores mit dem z-Score Körpergröße, in der Elternversion nicht signifikant.	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
QoLISSY				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 130	2,5	Die Werte blieben im Laufe der Zeit in jeder QoLISSY-Domäne sowohl in der selbstberichteten als auch in der Eltern-berichteten Version unverändert	Kein Hinweis auf langfristige Veränderung
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Analyse der 3-Jahres Ergebnisse auf Item- und Domänenebene Spearman-Korrelationen für die Stärke der Beziehung zwischen z-Score Körpergröße, jedem Item und ihren entsprechenden Domänen	3	Auf Item Ebene zeigt sich im Verlauf von drei Jahren ein schwacher Anstieg (Verbesserung) in körperlichen Domänen	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
WeeFIM				
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 130	2,5	Es wurden keine offensichtlichen Veränderungen der WeeFIM-Scores im Laufe der Zeit beobachtet.	Kein Hinweis auf langfristige Veränderung
Unerwünschte Ereignisse				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-301</p>	<p>etwa 2</p>	<p>Zusammenfassend zeigen die Sicherheitsdaten, dass Vosoritid 15 µg/kg, verabreicht als tägliche subkutane Injektion, auch nach 2 Jahren der Behandlung ein positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist.</p> <p>Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein UE führte zum Abbruch der Behandlung oder Studie • Es gab keine unerwarteten Sicherheitsereignisse • 14 SUE traten in 10 Probanden auf und standen in keinem Zusammenhang mit Vosoritid, 7 Probanden mit 11 Ereignissen des Grades 3 • Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Einstichstelle (50 Probanden (42%)), die mild, nicht schwerwiegend, vorübergehend und selbstlimitierend waren • Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, keine avaskuläre Nekrose, eine Radialfraktur (Trauma), Änderung der Herzfrequenz bei 1 (1,7%), Blutdrucksenkung bei 15 (2,6%), Hypersensitivität (SMQ) bei 25 (12,6%) • Es gab keine UEs bezüglich kein disproportionalen Skelettwachstum • Keine Anzeichen für eine beschleunigte Knochenalterung, abnorme Knochenmorphologie oder negative Veränderungen der Mineraleichte/gesamt der Knochen 	<p>Hinweis auf langfristige gute Verträglichkeit</p>
<p>BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202</p>	<p>bis zu 6</p>	<p>Die Analyse nach Jahren zeigt einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE nach 5 Jahren täglicher Behandlung mit Vosoritid.</p> <p>Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 SUE traten auf (3 innerhalb der ersten 2 Jahre, 1 in Jahr 5) und standen in keinem Zusammenhang mit Vosoritid • Ein Proband trat von der Studie aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE (Transaminasen erhöht) zurück • Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem oder Reaktion an der 	<p>Hinweis auf langfristige gute Verträglichkeit</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			<p>Injektionsstelle), die alle von Schweregrad 1 waren (28 Probanden (93,3%))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, Frakturen oder avaskuläre Nekrosen, Änderung der Herzfrequenz bei 1 Probanden, Blutdruckabfall bei 13 Probanden (32 Ereignisse), Hypersensitivitäts-SMQ bei 16 Probanden (53,3%) (vor allem abgebildet durch Preferred Term der Urtikaria an der Injektionsstelle (7 Probanden, 157 Ereignisse)). • Es gab keine UEs bezüglich kein disproportionalen Skelettwachstum • Kein beschleunigtes Knochenalter oder abnormale Knochenmorphologie 	
<p>BMN 111-208 (≥ 2 bis < 5 Jahre)</p>	<p>Langzeit-Verlängerungsstudie nach Abschluss RCT BMN 111-206</p>	<p>bis zu 2,5</p>	<p>Die langfristige Verabreichung von Vosoritid wurde im Allgemeinen gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein UE führte zum Abbruch der Behandlung oder Studie • SUE traten bei 3 Teilnehmern in der Altersgruppe ≥24 bis <60 und bei 2 in der Altersgruppe > 60 Monaten auf • Es traten keine Todesfälle auf • Die häufigsten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle bei 5 Probanden (14,7%) • Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, Änderung der Herzfrequenz oder avaskuläre Nekrosen. Hypersensitivität bei 12 Probanden (35,3%), Blutdruckabfall und Fraktur jeweils bei einem Proband. 	<p>Hinweis auf langfristig gute Verträglichkeit</p>
<p>ACH, Achondroplasie; AGV, Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ITQoL, Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (Infant Toddler Quality of Life); NH, Natural History; KI, Konfidenzintervall; PedsQL, Pädiatrisches Inventar zur Lebensqualität (Pediatric Quality of Life Inventory); QoLISSY, Lebensqualität bei kleinwüchsigen Jugendlichen (Quality of Life in Short Stature Youth); RCT, randomisierte kontrollierte Studie; SD, Standardabweichung, SMQ, Standardised MedDRA Queries; SUE, Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE, Unerwünschtes Ereignis; WeeFIM, Pädiatrische Messung der funktionalen Unabhängigkeit II (Pediatric Functional Independence Measure II)</p> <p>Die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer zwischen den Endpunkten derselben Studie ist auf unterschiedliche Datenschnitte zurückzuführen</p>				

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt.

Mortalität

In der randomisierten kontrollierten Studie BMN 111-301 sowie in allen Langzeiterweiterungsstudien sind keine im Rahmen der Sicherheit erhobenen Todesfälle aufgetreten. In der Studie BMN 111-206 (RCT) wurde ein unerwünschtes Ereignis Todesfall (plötzlicher Kindstod, nicht ursächlich im Zusammenhang mit der Studie) berichtet, jedoch in Kohorte 3, die die Altersgruppe 0 bis 6 Monate einschließt und damit außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Zusatznutzen anhand der Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), z-Score Körpergröße und Lebensqualität sowie anthropometrischer Endpunkte (Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten) die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, berichtet.

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

In Studie BMN 111-301 (5 bis < 18Jahre) betrug die LS Mean Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 im Vergleich zu Baseline 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 statistisch hochsignifikanter 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 standardisierte Mittelwertdifferenz (95%KI) liegt mit 1,62 (1,20; 2,03) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit ist der Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant. Alle Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen deckten sich mit den Ergebnissen und waren statistisch signifikant zu Gunsten von Vosoritid. Zudem zeigten Analysen zum Verlauf der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen Placebo und Vosoritid, dass bereits in Woche 26 ein Unterschied in der Wirkung beobachtet wurde und bis Woche 52 erhalten blieb.

Die Ergebnisse für 2 bis < 5 Jahre alte Kinder ergeben sich aus der Studie BMN 111-206 (randomisierte FAS Population) und zeigten eine numerische Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 in der Gesamtpopulation von etwa 0,8 cm/Jahr in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo. In Kohorte 1 betrug die LS Mean Veränderung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 im Vergleich zu Baseline 0,89 cm/Jahr (95% KI: 0,23; 1,55) in der Placebo-Gruppe und 1,99 cm/Jahr (95% KI: 1,31; 2,67) in der Vosoritid-Gruppe. Damit ergibt sich ein Unterschied von 1,10 cm/Jahr (95% KI: 0,13; 2,17) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0276 und damit ein signifikanter Unterschied zu Gunsten

von Vosoritid. Die Sensitivitäts- und ergänzenden Analysen bestätigten ebenfalls diese Ergebnisse.

Weitere Untersuchungen

Die Studien BMN 111-302 und BMN 111-208 sind offene Verlängerungsstudien. Bei den Studien, BMN 111-202 und BMN 111-205 handelt es sich um eine offene Studie mit sequenzieller Zuordnung zu 4 Dosis-Kohorten und deren noch laufende Verlängerung.

In Studie BMN 111-302 blieb die Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, die 52 Wochen nach Baseline erreicht wurde, bei den Probanden der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe über den gesamten Behandlungszeitraum von 3,5 Jahren erhalten (4,26 (SD: 1,54) cm/Jahr bei Studienbeginn auf 5,67 (SD: 0,98) cm/Jahr nach 52 Wochen Behandlung (n=58) und auf 5,45 cm/Jahr (n=34) nach 3,5 Jahren). In der Placebo/Vosoritid-Gruppe wurde ebenfalls in den ersten 52 Wochen eine Verbesserung erzielt, die über den gesamten Zeitraum erhalten blieb und nach 2,5 Jahren Behandlung bei 5,43 (SD:122) lag was den Behandlungseffekt bei Teilnehmern zeigt, die auf Vosoritid wechselten.

Analoge Analysen nach bereits zwei Jahren Behandlung bestätigten ebenfalls die Beobachtung, dass der Behandlungseffekt im Vosoritid-Arm erhalten bleibt und die Verbesserung in der Placebo/Vosoritid-Gruppe auch, jedoch auf niedrigerem Niveau. Die Ergebnisse für die Analyse der Studienteilnehmer, die die Studie vollendet haben, waren jeweils konsistent mit Analysen mit imputierten Größendaten.

In Studie BMN 111-202 führte in der anfänglichen 6-monatigen Behandlungsperiode die Verabreichung einer täglichen Dosis von 15 µg/kg zu einem Anstieg der mittleren AGV auf 6,058 cm/Jahr. Eine Wachstumsgeschwindigkeit von 6,058 cm/Jahr entspricht dem Bereich der Wachstumsraten, die bei Kindern mit ähnlichem Alter und durchschnittlicher Statur (CDC 2017) beobachtet werden und unterstützt den Wirksamkeitsnachweis, dass Vosoritid die Wachstumsgeschwindigkeit bei einer allgemein gut verträglichen Dosis erhöhen kann. Auch Datenanalysen einer langfristigen Verabreichung über 24 Monate von 15 µg/kg Tagesdosis (Kohorte 3) und 30 µg/kg Tagesdosis (Kohorte 4) bestätigten die Aufrechterhaltung der beobachteten klinisch bedeutsamen Wirkung auf die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit über die Zeit. Die Verlängerung der Studie über einen Zeitraum von 7 Jahren (96 Monate; Studie BMN 111-205) zeigte in allen vier Kohorten eine Verbesserung der AGV im Vergleich zu Baseline während der gesamten Behandlungsdauer. Die mittlere (SD) Verbesserung von AGV von Baseline bis Monat 72 in den Kohorten 1, 2, 3 und 4 betrug -2,49 (2,48), 0,15 (1,62) bzw. 0,35 (3,31) und 0,28 (1,45) cm/Jahr. In den Kohorten 1, 2 und 3, die Vosoritid länger erhalten hatten, blieben die Verbesserungen bis Monat 60 erhalten (mittlere Veränderung (SD) (N=25): +0,46 (1,44) cm/Jahr). In den Kohorten 1, 2 und 3, die Vosoritid länger erhalten hatten, blieben die Verbesserungen bis Monat 60 erhalten (mittlere Veränderung (SD) (N=25): +0,46 (1,44) cm/Jahr). Für alle Kohorten zusammen betrug die mittlere (SD) Gesamtverbesserung des AGV von Baseline in Monat 48 und Monat 60 1,49 (1,59) bzw. 0,46 (1,44) cm/Jahr. Dieser leichte Rückgang der Veränderung der AGV in Monat 60 im Vergleich zur ursprünglichen

Baseline ist zu erwarten; ein natürlicher Abwärtstrend der Wachstumsgeschwindigkeit wird bei Kindern mit Achondroplasie in diesem Alter beobachtet.

Die Studie BMN 111-208 zeigt Ergebnisse für die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im 6-Monats-Intervall im Vergleich zu Baseline im Zeitverlauf. Bei Probanden im Alter von ≥ 24 bis < 60 Monaten betrug die mittlere AGV zu allen Zeitpunkten > 5 cm pro Jahr, bis einschließlich Monat 24. Die mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline war zu allen Zeitpunkten positiv, außer an zweien (Monat 18, -0,43 (2,40), $n = 26$; Monat 42, -0,22 (0,25), $n=2$). Bei den Probanden im Alter von ≥ 60 Monaten betrug die mittlere AGV > 5 cm pro Jahr zu jedem Messzeitpunkt nach Baseline.

Fazit zur Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit: Der Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bildet das Leitsymptom der Achondroplasie, den Kleinwuchs, ab. Dementsprechend ist eine verbesserte Wachstumsgeschwindigkeit als Maß für die Veränderung der Stehhöhe und Körpergröße über einen definierten Zeitraum eine erfahrbare Verbesserung der Symptomatik und damit patientenrelevant. Dies wurde bereits in Nutzenbewertungen bei Kindern mit anderen charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen bestätigt. Die Behandlung mit Vosoritid über ein Jahr in randomisierten, kontrollierten Studien erbrachte für die gesamte Zielpopulation der 2- bis < 18 -Jährigen einen statistisch hochsignifikanten Vorteil, der für die 5- < 18 -Jährigen nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant war. Zusätzlich zeigte sich in den Langzeit-Erweiterungsstudien sowie der vergleichenden Analyse mit unbehandelten externen Kontrollen, dass diese positive Wirkung von Vosoritid über 2, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten die Studie soweit absolviert hatten) erhalten blieb. Es ergibt sich somit ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zVT.

z- Score Körpergröße

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

Studie BMN 111-301

In Studie BMN 111-301 betrug die LS Mean Veränderung des z-Score Körpergröße von Baseline bis Woche 52 -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 statistisch hoch signifikant zugunsten von Vosoritid. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (95% KI) liegt mit 0,96 (0,57; 1,34) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist. Ebenso war die standardisierte Mittelwertdifferenz in der Per Protokoll Population statistisch hochsignifikant und klinisch relevant (0,95; 95% KI 0,56; 1,35). Sensitivitäts- und ergänzende Analysen bestätigten dieses relevante und hochsignifikante Ergebnis für den patientenrelevanten Endpunkt z-Score Körpergröße, dem in der Achondroplasie eine besondere Bedeutung zukommt.

Studie BMN 111-206

Die Ergebnisse des z-Score Körpergröße in Woche 52 zeigten eine numerische Verbesserung von 0,25 SD in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation. In der für diese Indikation relevanten Kohorte 1 betrug die LS Mean Veränderung des z-Scores Körpergröße in Woche 52 im Vergleich zu Baseline -0,06 (95% KI: -0,28; 0,16) in der Placebo-Gruppe und 0,27 (95% KI: 0,04; 0,50) in der Vosoritid-Gruppe. Damit ergibt sich ein Unterschied von 0,33 (95% KI: 0,00; 0,67) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0510 zu Gunsten von Vosoritid. Die Analyse weiterer Populationen (FAS, Per Protokoll) sowie die Sensitivitäts- und ergänzende Analysen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Zusammenfassung z-Score Körpergröße in den Studien BMN 111-301 und BMN 111- 206

Insgesamt zeigen die Ergebnisse basierend auf den beiden qualitativ hochwertigen randomisierten placebokontrollierten Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 für das Anwendungsgebiet ab dem zweiten Lebensjahr signifikant höhere z-Scores für Körpergröße unter Behandlung mit Vosoritid im Vergleich zu Placebo. Bei den 2- bis 5-Jährigen ergab sich ein Unterschied von 0,33 SD (95% KI: 0,00; 0,67) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0510 zu Gunsten von Vosoritid. Bei der Altersgruppe ab 5 Jahren ergab sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied von 0,28 SD (95% KI: 0,17; 0,39; $p < 0,0001$) zugunsten von Vosoritid. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (95% KI) lag mit 0,96 (0,57; 1,34) erheblich über der Irrelevanzschwelle von 0,2, was zusätzlich die klinische Relevanz belegt.

Zudem bestätigten Analysen des z-Scores Körpergröße der Studie BMN 111-301 basierend auf einer deutschen Referenzpopulation als auch auf einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie die exzellente Übertragbarkeit der in den Studien erhobenen Daten auf die deutsche bzw. europäische Referenzpopulation.

Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302

In der Vosoritid/Vosoritid Gruppe der Verlängerungsstudie BMN 111-302 setzte sich das Ausmaß der im ersten Jahr der Vosoritid-Behandlung beobachteten Verbesserung des z-Scores Körpergröße sowohl im zweiten als auch den weiteren Jahren fort; der mittlere (SD) z-Score Körpergröße von -5,09 (1,11) bei Behandlungsbeginn verbesserte sich um +0,24 (0,31) nach 52 Behandlungswochen, um +0,46 (0,57) nach 104 Behandlungswochen und um +0,65 (0,63) nach 156 Behandlungswochen. Bei den Teilnehmern, die noch weiter Vosoritid erhielten, blieb der Effekt mit einer Veränderung von +0,81 (0,63) gegenüber dem Ausgangswert nach 182 Behandlungswochen erhalten. Entsprechend verbesserte sich auch der mittlere z-Score Körpergröße in der Placebo/Vosoritid-Gruppe, die ein Jahr später mit der Behandlung anfang, stetig von -5,14 (1,09) bei Behandlungsbeginn um +0,50 (0,74) nach 130 Behandlungswochen (n=42). Diese über 3,5 bzw 2,5 Jahre anhaltende stetige Verbesserung des z-Scores Körpergröße belegt die mit einer Vosoritidbehandlung verbundene Nachhaltigkeit des Effektes.

Eine zusätzliche Analyse leitete den z-Score Körpergröße in Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten, statt in Bezug auf Referenzdaten von Kindern mit durchschnittlicher Statur, ab. Dieser auf Achondroplasie-Kinder bezogene z-Score Körpergröße ist für die Bewertung des Wachstums in einem unkontrollierten Umfeld von Bedeutung, da hier keine Einflüsse von Wachstumsschüben o.ä. zu erwarten sind und der z-Score über die Zeit nahezu stabil bleibt. Somit sind bei einer Langzeit-Behandlung die beobachteten Veränderungen nur auf die Behandlung zurückzuführen. Entsprechend verbesserte sich hier in der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe der mittlere (SD) z-Score Körpergröße von 0,29 (1,05) bei Behandlungsbeginn um +0,59 (0,31) in Woche 104 (n=48) und +0,87 (0,40) SDS in Woche 156. Bei den Probanden, die weiterhin Vosoritid erhielten, blieb die Verbesserung des z-Scores Körpergröße um +1,03 (0,42) gegenüber Baseline bis Woche 182 erhalten. In der Placebo/Vosoritid-Gruppe war ebenfalls ein entsprechend ausgeprägtere Wachstumsverbesserung zu beobachten.

Weiterhin bestätigte ein Vergleich des z-Score Körpergröße mit einer unbehandelten externen Kohorte nach 3-Jahren den Langzeit-Behandlungseffekt von Vosoritid. In dieser Querschnittsanalyse wurde der z-Score der Körpergröße zwischen der Behandlungsgruppe (Patienten aus BMN 111-301/302) und einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe von unbehandelten ACH-Probanden (ACH-NH-Kontrolle) verglichen. Die mittlere Differenz des-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe und ACH-NH-Kontrollgruppe betrug zu Baseline 0,24 (95% KI: -0,04; 0,44) und stieg nach 3 Jahren auf 1,06 (95% KI: 0,86; 1,26). Der geschätzte mittlere Anstieg des z-Scores Körpergröße nach 3 Jahren von 0,82 (95% KI: 0,68; 0,95), p-Wert <0,0001, zugunsten der mit Vosoritid behandelten Gruppe im Vergleich zur ACH-NH-Kontrollgruppe ist statistisch signifikant und belegt den anhaltenden Langzeit-Behandlungseffekt von Vosoritid.

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205

Zu Baseline betrug der mittlere z-Score der Körpergröße -6,06 (SD: 0,69), -4,91 (SD: 0,77), -4,61 (SD: 1,14) und -5,19 (SD: 0,75) für die Dosis-abhängigen Kohorten 1, 2, 3 und 4, was auf ein signifikantes Defizit in der Körpergröße in allen Kohorten hinweist, wobei Kohorte 1 im Vergleich zu den anderen drei Kohorten das höchste Größendefizit aufweist. In allen vier Kohorten wurde im Verlauf der Zeit eine Verbesserung der z-Scores Körpergröße beobachtet. Für alle Kohorten zusammen betrug die mittlere Zunahme des z-Score Körpergröße gegenüber Baseline in Monat 48, Monat 60 und Monat 96 +1,04 (SD: 0,70), 0,88 (SD: 0,65) bzw. 0,46 (SD: NA). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 betrug die mittlere Zunahme des z-Score Körpergröße in Monat 84 +0,81 (SD: 0,66) und in Monat 90 +0,79 (SD: 0,60).

In zusätzlichen Analysen wurde der z-Score Körpergröße, ebenso wie in Studie BMN 111-302, in Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten, abgeleitet. Insgesamt betrug bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2, 3 und 4 die mittlere Zunahme des ACH-bezogenen z-Score Körpergröße in Monat 72 +1,56 (SD: 0,63) und in Monat 78 +1,40 (SD: 0,64). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 betrug die mittlere Verbesserung des z-Score Körpergröße in Monat 84 +1,46 (SD: 0,69) und in Monat 90 +1,26 (SD: 0,18). Diese

Analysen verdeutlichen den bedeutsamen und anhaltenden Effekt einer Vosoritidbehandlung auf den z-Score Körpergröße bei Kindern mit Achondroplasie.

Weiterhin wurde analog zu den vergleichenden Analysen der Studie BMN-111-301/302 der Langzeit-Effekt von Vosoritid in der BMN 111-202/205 Studie nach 7 Jahren Behandlung mit einer nach Alter und Geschlecht abgeglichenen unbehandelten externen ACH-Kohorte verglichen. Die mittlere Differenz des z-Score Körpergröße zwischen Vosoritid-Gruppe (17 Probanden) und ACH-NH-Kontrollgruppe betrug zu Baseline 0,44 (95% KI: -0,03; 0,91) und stieg nach 7 Jahren auf 1,75 (95% KI: 1,29; 2,21). Der geschätzte mittlere Anstieg des z-Scores Körpergröße nach 7 Jahren von 1,30 (95% KI: 0,94; 1,67), p-Wert <0,0001, begünstigt die mit Vosoritid behandelte Gruppe im Vergleich zur ACH-NH-Kontrollgruppe und belegt den anhaltenden Langzeit-Behandlungseffekt von Vosoritid nach 7 Jahren.

Studie BMN 111-208

Analog zu den vergleichenden Querschnittsanalysen der Studien BMN-111-301/302 und BMN 111-202/205, wurde der Langzeit-Effekt von Vosoritid in der BMN 111-206/208 Studie nach 1, 2, 3 und 4 Jahren Behandlung mit zwei nach Alter und Geschlecht abgeglichenen unbehandelten externen Kontrollgruppen verglichen: eine ACH-NH-Kontrollgruppe und eine Kontrollgruppe aus prospektiven Beobachtungs- und Placebostudiendaten des klinischen Entwicklungsprogramms von Vosoritid (Obs/Pbo-Kontrolle). Zusätzlich wurden in einer Längsschnittanalyse entsprechende vergleichende Analysen gegenüber den beiden Referenzgruppen durchgeführt.

Die Längsschnittanalysen der Vosoritid-Gruppe der relevanten Altersgruppe (≥ 24 bis < 60 Monate) bestätigen im Vergleich zu der ACH-NH-Kontrollgruppe bzw. den Beobachtungs-/Placebo-Kontrollen, den positiven Behandlungseffekt auf das Wachstum. Die geschätzte mittlere Zunahme betrug nach 1 Jahr 0,45 (95%KI: 0,28; 0,63) bzw. 0,45 (95% KI:0,29, 0,61). Die Ergebnisse der Querschnittsanalysen stimmten mit den Längsschnittanalysen überein. Die geschätzte mittlere Zunahme des z-Scores Körpergröße nach einem Jahr betrug hier für die mit Vosoritid behandelte Gruppe gegenüber der ACH-NH-Kontrollgruppe und den Beobachtungs-/Placebo-Kontrollen 0,40 (95%KI: 0,21, 0,59) bzw. 0,24 (95%KI: -0,08, 0,56). Die Querschnittsanalysen der mit Vosoritid behandelten Teilnehmer stimmten auch in den Folgejahren mit den Längsschnittanalysen überein und die z-Scores Körpergröße nahmen jeweils bis zum Jahr 4 weiterhin zu.

In der Längsschnittanalyse betrug nach 4 Jahren die mittlere Zunahme des z-Score der Körpergröße der Vosoritid-Gruppe gegenüber der ACH-NH-Kontrolle 1,29 (95%KI: 0,83, 1,74). Die 4 Jahres-Querschnittsanalysen zum Vergleich der z-Scores Körpergröße von den mit Vosoritid behandelten Teilnehmern gegenüber den zwei externen Kontrollen stimmten mit den Ergebnissen der Längsschnittanalysen überein. Die geschätzte mittlere Zunahme des z-Scores Körpergröße von Baseline bis zum Jahr 4 für die Vosoritid-behandelte Gruppe im Vergleich zu den ACH-NH- und Beobachtungs-/Placebo-Kontrollgruppen betrug 1,42 (95% KI: 0,91, 1,93) bzw. 1,10 (95% KI: 0,46; 1,74). Beide Analysen bestätigen den positiven Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum in dieser Altersgruppe.

Auch bei Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Achondroplasie-Referenzdaten zur Ermittlung des z-Score Körpergröße ist ein entsprechender Anstieg im Lauf der Zeit zu beobachten. In der Längsschnittanalyse stieg die geschätzte mittlere Differenz der z-Scores Körpergröße gegenüber der Obs/Pbo-Kontrolle von 0,34 (95% KI: 0,21; 0,46) in Jahr 1 bis auf 0,65 (95% KI: 0,33, 0,98) in Jahr 3 kontinuierlich an. In der Querschnittsanalyse stieg die geschätzte mittlere Differenz der z-Scores Körpergröße von 0,22 (95% KI: -0,08; 0,51) in Jahr 1 bis auf 0,54 (95% KI: 0,18; 0,91) in Jahr 3 und auf 1,07(95% KI: 0,50, 1.64) in Jahr 4 kontinuierlich an.

Zusammenfassend lässt sich anhand dieser umfangreichen Analysen zum Verlauf des z-Score Körpergröße der konsistente und andauernde Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum über 4 Jahre der Nachbeobachtung bestätigen, unabhängig von der Kontrollgruppe (ACH-NH oder Obs/Pbo) und ohne Hinweise auf eine Tachyphylaxie.

Fazit zu z-Score Körpergröße: Der Endpunkt z-Score Körpergröße wurde bereits durch den G-BA nicht nur im vorliegenden Anwendungsgebiet, sondern auch bei Kindern mit anderen charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen in einer Nutzenbewertung als patientenrelevant bestätigt. Die Behandlung mit Vosoritid über ein Jahr in zwei randomisierten, kontrollierten Studien erbrachte für die Zielpopulation der 2- bis < 18-jährigen Kindern und Jugendlichen insgesamt signifikant höhere z-Scores für Körpergröße, bei den 2- bis 5-Jährigen mit einem p-Wert knapp an der Signifikanzschwelle, bei den 5- bis 18-Jährigen mit einem hochsignifikanten Unterschied, der auch klinisch relevant war. Der Vorteil der Vosoritidbehandlung war für die unter 5-Jährigen noch nicht gleichermaßen ausgeprägt. Aus klinischer Sicht und aufgrund des Wirkmechanismus von Vosoritid ist davon auszugehen, dass sich die Wirksamkeit in dieser Gruppe manifestieren wird. Wie in der Fachinformation beschrieben, ist es wichtig, die Behandlung bei Kindern so früh wie möglich zu beginnen [6] [7]. Es ist davon auszugehen, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn zu effektiveren Ergebnissen führt, da die Dauer der Behandlung für die Wirksamkeit entscheidend ist.

Zusätzlich zeigte sich in den drei Langzeit-Erweiterungsstudien sowie zwei vergleichenden Analysen mit unbehandelten externen Kontrollen, dass diese positive Wirkung von Vosoritid über 2, 3, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten die Studie soweit absolviert hatten) erhalten blieb. Es ergibt sich somit ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zVT in der Altersgruppe der 2-5-Jährigen und einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen in der Altersgruppe der 5-< 18-Jährigen.

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

Studie BMN 111-301

In Studie BMN 111-301 betrug die LS Mean Veränderung des Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 im Vergleich zu Baseline -0,02 (95% KI: -0,05; 0,01) in der Placebo-Gruppe und -0,03 (95% KI: -0,06; 0,00) in der Vosoritid-Gruppe. Dies ergab eine

Differenz von -0,01 (95% KI: -0,05, 0,02; $p < 0,5060$) und somit keinen Hinweis auf eine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Per Protokoll Population, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen.

Studie BMN 111-206

Das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment in Woche 52 von Vosoritid im Vergleich zu Placebo in der relevanten Kohorte 1 (Altersgruppe ≥ 24 bis < 60 Monate) betrug -0,06 (95% KI: -0,20; 0,09; $p = 0,4253$). Die Per Protokoll Population, Sensitivitäts- und ergänzende Analysen lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Zusammenfassung ‚Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment‘ in den Studien BMN 111-301 und BMN 206

Die Ergebnisse ergaben nach einem Jahr Behandlung für das gesamte Anwendungsgebiet ab dem zweiten Lebensjahr keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bzw. keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment. Dieses klinisch relevante Ergebnis zeigt, dass die beobachtete Wachstumszunahme sowohl an der Wirbelsäule plus Kopf als auch an den unteren Gliedmaßen proportional erfolgte.

Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302

In der Verlängerungsstudie BMN 111-302 war ein Trend zu einer Verbesserung der Körperproportionen im Vosoritid-Arm nach Jahr 2 im Vergleich zu den Probanden im Placebo-Arm zu Gunsten von Vosoritid zu beobachten. Dieser leicht positive Trend hielt bis zur Behandlungsdauer von 3,5 Jahren an. In der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe betrug die Veränderung gegenüber Baseline -0,13 (SD: 0,21) nach 182 Wochen Behandlung; in der Placebo/Vosoritid-Gruppe -0,05 (SD: 0,12) nach 104 Wochen und +0,02 (SD: 0,64) nach 130 Wochen bei den Teilnehmern, die noch weiter Vosoritid erhielten. Insgesamt war die Verbesserung des Wachstums bei beiden Behandlungsgruppen nicht mit einer Verschlechterung des Verhältnisses von oberem und zu unterem Körpersegment im Laufe der Zeit verbunden.

Studie BMN 111-208

In den Altersgruppen ≥ 24 bis < 60 Monate und ≥ 60 Monate, die für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie ≥ 2 Jahre) relevant sind, war im Laufe der Zeit ein Rückgang des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegmenten im Vergleich zu Baseline festzustellen, was mit dem natürlichen Wachstumsmuster von Kindern mit ACH in dieser Altersgruppe übereinstimmt. So betrug die mittlere Veränderung bis Woche 130 in der Gruppe ≥ 24 bis < 60 Monate -0,25 (SD: 0,12). Aufgrund der natürlichen Verbesserung (Abnahme) des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment kann ohne Vergleich mit einer

unbehandelten Kontrollgruppe nicht festgestellt werden, ob die Behandlung mit Vosoritid mit einer klinisch bedeutsamen inkrementellen Verbesserung der Proportionalität verbunden war.

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205

In Übereinstimmung mit den Verlängerungsstudien BMN 111-302 und BMN 111-208 zeigte die Veränderung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment von Studienbeginn über den gesamten Studienzeitraum keine Verschlechterung, sondern einen Trend zur Verbesserung des Verhältnisses im Laufe der Zeit. Dies gilt für alle Kohorten gleichermaßen. Insgesamt betrug bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2, 3 und 4 die mittlere (SD) Verbesserung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment in Monat 78 (N=12) -0,18 (SD: 0,12). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 betrug die mittlere Verbesserung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment in Monat 90 (N=4, insgesamt) -0,24 (SD: 0,13).

Fazit zu Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment: 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 und hat Auswirkungen auf Mobilität und Funktionieren im Alltag, was die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unterstreicht. Die Ergebnisse ergaben nach einem Jahr Behandlung für das gesamte Anwendungsgebiet ab dem zweiten Lebensjahr keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was bedeutet, dass keine Verschlechterung des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment aufgetreten ist. Zusätzlich zeigte sich in den drei Langzeit-Erweiterungsstudien sowie der vergleichenden Analyse mit unbehandelten externen Kontrollen, dass diese Wirkung von Vosoritid nachhaltig über 2, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten die Studie soweit absolviert hatten) erhalten blieb. Dieses klinisch relevante Ergebnis zeigt, dass die beobachtete Wachstumszunahme sowohl an der Wirbelsäule plus Kopf als auch an den unteren Gliedmaßen proportional erfolgte. Es leitet sich daher ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.

Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

Studie BMN 111-301

Das Verhältnis der Körperproportionen, einschließlich Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Ferslänge, Oberschenkel- zu Tibiallänge und Armspannweite zu Stehhöhe, war in beiden Behandlungsarmen in Studie BMN 111-301 in Woche 52 vergleichbar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Körperproportionsverhältnissen zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine Verschlechterung der Proportionen.

Studie BMN 111-206

In der relevanten Kohorte 1 der Studie BMN 111-206 war das Verhältnis der Körperproportionen, einschließlich Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu

Fersenlänge, Oberschenkel- zu Tibiallänge und Armspannweite zu Stehhöhe, in beiden Behandlungsarmen in Woche 52 vergleichbar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Körperproportionsverhältnissen zwischen den Behandlungsgruppen und damit keine Verschlechterung der Proportionen.

Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-302

Die Ergebnisse eines früheren Datenschnitts (31. Oktober 2019) der Studie BMN 111-302 zeigten über die Zeit keine Veränderung in den weiteren Körperproportionsverhältnissen, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Fersenlänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge.

Studien BMN 111-202 und BMN 111-205

In Studie BMN 111-202 wurden keine bedeutenden Veränderungen für das Verhältnis von Oberarm zu Unterarm und Oberschenkel zu Unterschenkel beobachtet, weder nach 6 Monaten noch in der Langzeitverlängerungsstudie bis Monat 60.

Studie BMN 111-208

Für die relevanten Altersgruppen ≥ 24 bis < 60 Monate und ≥ 60 Monate ließen sich im Lauf der Zeit in Studie BMN 111-208 keine signifikanten Veränderungen des Verhältnisses der Körperproportionsverhältnisse ableiten.

Fazit zu Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten: Es wurde keine Veränderung in den Körperproportionsverhältnissen über die Zeit, einschließlich Armspanne zu Stehhöhe, Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Knie- zu Fersenlänge und Oberbein (Oberschenkel) zu Schienbeinlänge beobachtet. Dies ist klinisch wichtig und zeigt, dass die beobachtete Wachstumszunahme sich nicht nachteilig auf die Proportionalität auswirkte. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

Studie BMN 111-301

In der Eltern- und Selbstberichtsversion wurde jeweils nach 52 Wochen Behandlung kein deutlicher Unterschied in der Veränderung der Lebensqualität zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe im Vergleich zu Baseline festgestellt. In der Selbstberichtsversion betrug die Differenz des Gesamt-Summen-Scores 3,46 (95%KI -4,26; 11,19; $p=0,3726$), in der Elternversion -1,17 (95% KI -6,84; 4,51); $p=0,6838$). Insgesamt lässt sich nach einem Jahr Behandlung kein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität ableiten.

Weitere Untersuchungen

Der Einfluss von Vosoritid auf die Lebensqualität im Lauf der Zeit wurde zusätzlich nach drei Jahren Behandlung an Teilnehmern der Studie BMN 111-301 und ihrer Verlängerungsstudie BMN 111-302 untersucht.

Der Mittelwert der körperlichen Domäne stieg in der Elternversion bis zum Jahr 3 für alle Items und die Domäne an (Anstieg von 70.79 (SD: 21.67) auf 74.35 (SD: 20.97); Differenz: 3.56), was auf eine Verbesserung im Lauf der Zeit hinweist. In der Selbstberichtsversion stieg der Mittelwert der Domäne physische Funktion ebenfalls an (Anstieg von 73.60 (SD: 15.78) auf 76.79 (SD: 18.67); Differenz: 3.19) und für die jeweiligen Items wurde derselbe Trend beobachtet, mit Ausnahme des Items „Selbständig baden/duschen“, der im dritten Jahr abnahm. Bei der zusammenfassenden Bewertung des Gesamt-Summen-Scores wurde in beiden Versionen jeweils bis Jahr 3 ein Anstieg der Mittelwerte beobachtet (Elternversion: Anstieg von 72.27 (SD: 16.52) auf 74.17 (SD: 17.75), Differenz: 1.89; Selbstberichtsversion: Anstieg von 71.91 (SD: 12.61) auf 76.08 (SD: 16.23), Differenz: 4.18).

Gepaarte t-Tests zeigten sowohl in der Eltern- als auch in der Selbstberichtsversion auf der körperlichen Domänenebene keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten. Der Gesamt-Summen-Score zeigte nach drei Jahren in der Selbstberichtsversion einen signifikanten mittleren Anstieg von 4,17 (SD: 18,94; 95% KI 0,89, 8,55 $p=0,017$); in der Elternversion war der mittlere Anstieg von 1,57 nicht signifikant (SD: 15,88; 95% KI -1,63, 4,74 $p=0,334$).

Die Analyse von Spearman-Korrelationen, einem Maß für die Stärke der Beziehung zwischen z-Score Körpergröße, jedem Item und ihren entsprechenden Domänen, ergaben sowohl für die Domäne physische Funktion als auch für den Gesamt-Summen-Score in Jahr drei schwach positive Korrelationen. In der Elternversion betrug der Wert für die Domäne physische Funktion 0,201, $p=0,050$ und in der Selbstberichtsversion 0,218, $p=0,030$. Der Gesamt-Summen-Score lag bei 0,239, $p=0,050$ (Elternversion) und 0,227, $p=0,024$ (Selbstberichtsversion).

Die Analysen des PedsQLTM, einem generischen Instrument zur Erfassung der Lebensqualität in Kindern, zeigen in Bezug auf die Domäne physische Funktion einen Anstieg, jedoch ist dieser in der Elternversion nicht signifikant. Ebenso sind die schwach positiven Korrelationen des gesamt-Summen-Scores mit dem z-Score Körpergröße in der Elternversion nicht signifikant. Es ist zu vermuten, dass der PedsQLTM nicht sensitiv genug ist, um kleine Veränderungen der Lebensqualität in Zusammenhang mit dem z-Score Körpergröße zu erfassen.

Fazit zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand PedsQL: In beiden Behandlungsarmen der randomisierten, kontrollierten Studie BMN 111-301 zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, sowohl für die Eltern- als auch für die selbstberichtete Lebensqualität. Somit kann für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Punktzahlen blieben auch in der Verlängerungsstudie bis zu 2,5 Jahren unverändert. Die Analyse über 3 Jahre auf Item- und Domänenebene ergab in der Domäne ‚Physische Funktion‘ einen signifikanten Anstieg in der Selbstberichtsversion, in der Elternversion ist er nicht signifikant. Ebenso sind die schwach

positiven Korrelationen des Gesamt-Summen-Scores mit dem z-Score Körpergröße in der Selbstberichtversion, in der Elternversion nicht, signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

Studie BMN 111-301

In der Elternversion wurde in Woche 52 kein Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe in den jeweiligen QoLISSY®-Domänen beobachtet (Gesamt-Score Differenz: -3,12, 95% KI: -8,59; 2,35; $p=0,2605$). Bei den selbstberichteten QoLISSY®-Scores wurde kein deutlicher Unterschied zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet (Gesamt-Score Differenz: 5,22, 95% KI: -3,70; 14,15; $p=0,2461$). Insgesamt lässt sich nach einem Jahr Behandlung kein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität ableiten.

Weitere Untersuchungen

Der Einfluss von Vosoritid auf die Lebensqualität im Lauf der Zeit wurde zusätzlich nach drei Jahren Behandlung an Teilnehmern der Studie BMN 111-301 und ihrer Verlängerungsstudie BMN 111-302 untersucht.

Der Mittelwert der körperlichen Domäne stieg von Baseline bis zum Jahr 3 für alle Items und die Domäne in der Eltern- und Selbstberichtsversion an (Elternversion: Anstieg von 49.27 (SD: 20.53) auf 54.72 (SD: 23.19), Differenz: 5.43; Selbstberichtsversion: Anstieg von 58.79 (SD: 19.95) auf 65.59 (SD: 20.77), Differenz: 6.80), was auf eine Verbesserung der körperlichen Funktionen im Lauf der Zeit hinweist. Ebenso stieg der QoLISSY®-Gesamt-Summen-Score bei beiden Versionen bis in Jahr 3 an (Elternversion: Anstieg von 57.49 (SD: 18.93) auf 60.33 (SD: 21.38), Differenz: 2.85; Selbstberichtsversion: Anstieg von 63.58 (SD: 19.15) auf 67.55 (SD: 22.39), Differenz: 3.93) was auf eine Zunahme der Lebensqualität unter Vosoritidbehandlung mit der Zeit hinweist.

Gepaarte t-Tests belegen die Signifikanz dieser Ergebnisse: In der Elternversion wies der Wert für die körperliche Domäne einen signifikanten Anstieg von 5,86 (SD: 20,00, 95% KI 1,93,9,79, $p=0,004$) von Baseline bis zu Jahr 3 auf. Ebenso stieg der Wert der körperlichen Domäne in der Selbstberichtsversion signifikant an (Anstieg 6,59 (SD: 19,96), 95% KI 1,52, 11,65, $p=0,012$).

Zudem zeigten die Spearman-Korrelationen, als ein Maß für die Stärke der Beziehung zwischen z-Score Körpergröße, jedem Item und ihren entsprechenden Domänen überwiegend positive Korrelationen. So wies die körperliche Domäne der Elternversion zu Baseline eine schwach positive signifikante Korrelation (0,241, $p=0,009$) und in Jahr 3 eine mäßig positive signifikante Korrelation mit dem z-Score Körpergröße auf (0,402, $p=<0,001$). Schwach positive Korrelationen der körperlichen Domäne zu Baseline (0,273, $p=0,020$) und in Jahr 3 (0,319, $p=0,001$) zeigten sich in der Selbstberichtsversion. In beiden Versionen zeigten sich schwach

positive Korrelationen des QoLISSY®-Gesamt-Summen-Scores in Jahr drei (Elternversion: 0,358, $p=0,001$; Selbstberichtsversion: 0,306 $p=0,002$).

Insgesamt zeigen diese Analysen dieses spezifischen Instruments für Menschen mit geringer Körpergröße, dass im Verlauf von drei Jahren unter Vosoritidbehandlung ein Anstieg der Lebensqualität zu beobachten ist, insbesondere in Zusammenhang mit körperlichen Funktionen.

Fazit zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand QoLISSY: In der randomisierten, kontrollierten Studie BMN 111-301 zeigte sich kein Unterschied (Eltern-berichtet) oder kein deutlicher Unterschied (selbstberichtet) in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen. Die Punktzahlen blieben auch in der Verlängerungsstudie bis zu 2,5 Jahren unverändert. Die Analyse auf Item- und Domänenebene zeigte im Verlauf von drei Jahren einen schwachen Anstieg (Verbesserung) in körperlichen Domänen, sowohl in der Eltern- als auch der selbstberichteten Version und eine schwach positive Korrelation des QoLISSY in körperlichen Domänen mit z-Score Körpergröße in beiden Versionen. Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt in der Altersgruppe der 5- < 18-Jährigen ist nicht quantifizierbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

Studie BMN 111-206

Der mittlere Wert des Scores Allgemeine Gesundheit für die in dieser Indikation relevanten Kohorte 1 stieg in der Vosoritid-Gruppe von 82,67 (SD: 17,71) zu Baseline auf 88,33 (SD: 14,97) bis Woche 52 an. Der Aufwärtstrend war im Vergleich zur Placebogruppe jedoch nicht signifikant (Differenz: 1,67, 95% KI -12,92, 16,25, $p=0,8149$). Ebenso war eine Verbesserung in der Domäne Körperliche Fähigkeiten zu beobachten (13,39, KI -1,19, 27,96, $p=0,0695$).

Die Ergebnisse zeigen einen Trend zur Verbesserung, sind jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße mit Vorsicht zu interpretieren. Ebenso kann die Heterogenität der Entwicklungsstadien und des Alters die Variabilität der Werte innerhalb und zwischen den Kohorten beeinflussen.

Fazit zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand ITQOL: Es kann für diesen Endpunkt in der Altersgruppe der 2 - 5-Jährigen kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®

Randomisierte placebokontrollierte Analysen

Studie BMN 111-301

Bei Studienbeginn waren die WeeFIM®-Scores zur Funktionellen Selbständigkeit in beiden Behandlungsgruppen der Studie BMN 111-301 ähnlich. Die mittleren Werte bei Studienbeginn

waren in allen Bereichen hoch, d. h. nahe an der maximal möglichen Punktzahl. In Woche 52 betrug die Differenz im Gesamtscore 0,45 zugunsten von Vosoritid, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (95% KI -2,95, 3,85; $p=0,7936$). Ebenso konnte in den Domänen kein signifikanter Unterschied in der Veränderung gegenüber Baseline zwischen der Vosoritid- und der Placebogruppe beobachtet werden. Insgesamt lässt sich anhand der Daten keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb von 52 Wochen ableiten.

Studie BMN 111-206

In der für die Indikation relevanten Kohorte 1 der Studie BMN 111-206 betrug die Differenz im Gesamtscore 1,05 zugunsten von Vosoritid, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (95% KI -10,51, 12,62; $p=0,8533$). Im Bereich Mobilität zeigte sich anhand des WeeFIM-II-Mobilitätsscores bis Woche 52 ein leichter Aufwärtstrend in beiden Gruppen (Vosoritid: 22,9 SD: 7,2; Placebo: 24,9 SD: 5,6; Differenz der Veränderung: 1,65; 95% KI -2,02, 5,32; $p=0,3640$). Auch in der Unabhängigkeit bei der Selbstversorgung zeigte sich bis Woche 52 ein Aufwärtstrend (Placebo: 32,6 SD: 10,4; Vosoritid: 28,1 SD: 12,7; Differenz der Veränderung: -0,63; 95% KI -5,89, 4,64; $p=0,8084$). Insgesamt lässt sich anhand der Daten keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb von 52 Wochen ableiten.

Weitere Untersuchungen

Funktionelle Selbständigkeit wurde zusätzlich im Lauf der Zeit nach 2,5 Jahren Behandlung an Teilnehmern der Studie BMN 111 301 und ihrer Verlängerungsstudie BMN 111-302 untersucht. Es wurden keine offensichtlichen Veränderungen der WeeFIM®-Scores im Laufe der Zeit beobachtet.

Fazit zu Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM: Es kann für diesen Endpunkt in der Altersgruppe der 2 bis < 18-Jährigen kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse

Die tägliche Verabreichung von 15 µg/kg Vosoritid war im Allgemeinen gut verträglich.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Bei der Betrachtung der Gesamtraten aller UE zeigen beide Behandlungsarme in beiden Studien vergleichbare Ergebnisse, ebenso wie bei den UE und schwerwiegenden UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten, den schweren UE und den UE, die zum Tod führten.

Fazit: Es ergibt sich somit kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden durch Vosoritid.

UE nach SOC und PT bei >10% der Studienteilnehmer in einem Studienarm

Für das UE ‚Reaktion an der Injektionsstelle‘ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vosoritid sowohl in Studie BMN 111-301 für die Altersgruppe

5 bis < 18 Jahre (RR: 1,54 (1,14; 2,09); p=0,0053) als auch in Studie BMN 111-206 für die Altersgruppe 0 bis < 5 Jahre (RR: 1,95 (1,25; 3,04); p=0,0034). Außerdem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das UE ‚Rötung der Injektionsstelle‘ in Studie BMN 111-206 (RR: 1,89 (1,20; 2,96); p=0,0056), jedoch nicht in Studie BMN 111-301 und dem UE ‚Schwellung der Injektionsstelle‘ in Studie BMN 111-301 (RR: 3,90 (1,71; 8,89); p=0,0012), jedoch nicht in Studie BMN 111-206. Für keines der anderen UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Studienteilnehmer in einem der Studienarme auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen mild (Grad 1), nicht schwerwiegend und vorübergehend und kein Proband brach die Behandlung oder Studie aufgrund einer solchen Reaktion ab.

Fazit: Es ergibt sich somit kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden durch Vosoritid mit Ausnahme eines Nachteils bezüglich der Reaktionen (inklusive Rötung und Schwellung) an der Injektionsstelle.

UE von besonderem Interesse

Es traten weder avaskuläre Nekrosen oder Frakturen, noch eine Epiphysenlösung des Femurkopfes oder Änderung der Herzfrequenz auf. Bei Blutdruckabfall zeigten beide Studien in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Ergebnisse. Mehr Patienten in der Vosoritid-Gruppe der Studie BMN 111-301 (5 bis < 18 Jahre) hatten ein UE, das unter Hypersensitivität (SMQ, enger Begriff) fällt (RR: 2,32 (1,03; 5,24); p=0,0422). Urticaria an der Injektionsstelle zählte zu den häufigsten derartigen UE. Alle waren milder Natur. In der Studie BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Hypersensitivität (SMQ).

Reaktionen an der Injektionsstelle gehörten ebenfalls zu den UE von besonderem Interesse und waren statistisch signifikant unterschiedlich in der Studie BMN 111-206 (0 bis < 5 Jahre) (RR: 1,62 (1,14; 2,29); p=0,0065), jedoch nicht in der Studie BMN 111-301 der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre.

Fazit: Es ergibt sich somit kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden durch Vosoritid mit Ausnahme eines Nachteils bezüglich der Reaktionen an der Injektionsstelle in der Altersgruppe 0 bis < 5 Jahre sowie Hypersensitivität, insbesondere Urticaria an der Injektionsstelle, in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre.

Langzeit-Sicherheits-Ergebnisse

Zusammenfassend zeigen die Sicherheitsdaten der Langzeit-Erweiterungsstudien, dass Vosoritid 15 µg/kg, verabreicht als tägliche subkutane Injektion, auch nach 2 Jahren (Studie BMN 111-302) und bis zu 6 Jahren (Studie BMN 111-202/205) in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahren gut verträglich ist. In dieser 6-jährigen Beobachtung deutete die Analyse nach Jahren einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE nach 5 Jahren täglicher Behandlung mit Vosoritid an. Bei den jüngeren Probanden (0 bis < 5 Jahre) liegen Beobachtungsdaten bis zu 2,5 Jahren vor und zeigen ebenfalls eine gute Verträglichkeit.

Fazit: Es ergibt sich somit ein Hinweis auf eine langfristig gute Verträglichkeit.

Subgruppenanalysen

In beiden randomisierten, kontrollierten Studien BMN 111-301 und 111-206, lässt sich über alle Endpunkte und Subgruppenmerkmale hinweg insgesamt kein schematisches Muster erkennen, das auf eine Effektmodifikation hinweist, sodass eine Beeinflussung des Therapieeffekts durch die betrachteten Subgruppen ausgeschlossen werden kann. Eine medizinische Rationale für eine Effektmodifikation lässt sich daraus ebenso wenig ableiten. Für die Bewertung sind die festgestellten Effektmodifikationen daher nicht relevant und haben keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Achondroplasie ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die durch disproportionalen Skelettwachstum und dadurch bedingte Langzeitfolgen gekennzeichnet ist, und für die es bis zur Zulassung von Vosoritid keine spezifische Behandlung gab, die den Krankheitsmechanismus adressiert. Vosoritid stellte die erste zielgerichtete Therapie für Kinder mit Achondroplasie dar. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid in der Behandlung von Kindern mit Achondroplasie wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sechs klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus weiteren Quellen mit Beobachtungsdaten zum natürlichen Verlauf untersucht.

Mit den zwei 52-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Studien (BMN 111-206 und BMN 111-301) konnte eine bisher (ohne Vosoritid) nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der zVT, repräsentiert durch Placebo, bei patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden, insbesondere:

- Erhebliche Erhöhung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit
 - Die Behandlung mit Vosoritid erbrachte für die gesamte Zielpopulation der 2- bis < 18-Jährigen einen statistisch hochsignifikanten Vorteil, der für die 5- bis <18-Jährigen nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant war. Es ergibt sich somit ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zVT.
- Erhebliche Verbesserung des z-Scores Körpergröße
 - Die Behandlung mit Vosoritid erbrachte für die gesamte Zielpopulation insgesamt signifikant höhere z-Scores für Körpergröße, bei den 2- bis 5-Jährigen mit einem p-Wert knapp an der Signifikanzschwelle, bei den 5- bis 18-Jährigen mit einem hochsignifikanten Unterschied, der auch klinisch relevant war.
 - Zudem bestätigten Analysen des z-Scores Körpergröße der Studie BMN 111-301 basierend auf einer deutschen Referenzpopulation als auch auf einer europäischen Kohorte mit Achondroplasie die exzellente Übertragbarkeit der in den Studien erhobenen Daten auf die deutsche bzw. europäische Referenzpopulation.

- Zusätzliche Analysen leiteten den z-Score Körpergröße in Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten, statt in Bezug auf Referenzdaten von Kindern mit durchschnittlicher Statur, ab. Dieser auf Achondroplasie-Kinder bezogene z-Score Körpergröße ist für die Bewertung des Wachstums in einem unkontrollierten Umfeld von Bedeutung, da hier keine Einflüsse von Wachstumsschüben o.ä. zu erwarten sind und der z-Score über die Zeit nahezu stabil bleibt. Somit sind bei einer Langzeit-Behandlung die beobachteten Veränderungen nur auf die Behandlung zurückzuführen.
- Zusätzlich liegen umfangreiche Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effekts stützen. In den drei Langzeit-Erweiterungsstudien sowie zwei vergleichenden Analysen mit unbehandelten externen Kontrollen zeigte sich, dass diese positive Wirkung von Vosoritid über 2, 3, bis zu 3,5 und sogar bis max. 8 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten die Studie soweit absolviert hatten) erhalten blieb. Es ergibt sich somit ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Vosoritid in der Altersgruppe der 2-5-Jährigen und einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen in der Altersgruppe der 5-< 18-Jährigen.
- Keine Veränderung der Körperproportionen und damit keine Verschlechterung der Disproportionalität. Es ist wichtig, 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 [141], und dass es keine pathologische Beschleunigung der Knochenreifung gab.
- 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

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 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. Dieser Vergleich von natürlichen Verlaufsdaten mit Daten des hohen Evidenzlevels einer randomisierten, placebokontrollierten Studie und deren Erweiterungsstudie ist darin begründet, dass während der Machbarkeitsbewertung der pivotalen Zulassungsstudie seitens der Prüfer, Gesundheitsbehörden und der Familien erhebliche Bedenken in Bezug auf eine Verlängerung der einjährigen Placeboperiode geäußert wurden. Placebokontrollierte Studien mit einer Dauer von mehreren Jahren wurden als nicht praktikable Option erachtet, um nachhaltige Effekte auf das Wachstum nachzuweisen, auch da das Zeitfenster für eine Behandlung begrenzt ist und die Kinder daher nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung haben, von der Behandlung zu profitieren, welche durch eine längere Verweildauer im Placebo-Arm der Studie verkürzt würde.

Mit den Ergebnissen aus den Langzeit- und Langzeiterweiterungsstudien konnte gezeigt werden, dass der Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum und z-Score Körpergröße, der in den randomisierten Studien nach einem Jahr erreicht wurde, im zweiten Jahr aufrechterhalten wird und darüber hinaus eine kontinuierliche Wirkung zeigt, der über 3, 3,5 und bis zu max. 8 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten diesen Zeitpunkt erreicht haben) anhält und deshalb einen erheblichen Nutzen darstellt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Vosoritid eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Zusätzlich liegen umfangreiche Daten vor, die eine Nachhaltigkeit des Effektes zeigen und eine Bewertung von Vosoritid in der Langzeitanwendung zulassen. Hieraus ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
5 bis < 18 Jahre	Erheblicher Zusatznutzen
2 bis < 5 Jahre	Geringer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. [Internet]. 2000 [cited 30 August 2023; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>].
2. European Medicines Agency. Modified recombinant human C-type natriuretic peptide (Vosoritide). [Internet]. 2013 [cited 10.08.2021]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121094>.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

3. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment report designation Voxzogo (modified recombinant human C-type natriuretic peptide) Treatment of achondroplasia EU/3/12/1094. 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voxzogo-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf.
4. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. [Internet]. 1988 [cited 10.08.2021]; Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - zuletzt geändert am 20. April 2023, in Kraft getreten am 22. Juli 2023. [Internet]. 2023 [cited 30 August 2023; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf.
6. European Medicines Agency. Voxzogo - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (DE). 2023 Mai 2023. Report No.: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf.
7. BioMarin. Fachinformation. VOXZOGO® 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2023 <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023512>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-406. 2021
9. BioMarin. BMN 111-301 Appendices 16_16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 2019
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Asfotase alfa (Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V). 2016 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Burosumab (Neubewertung nach Fristablauf: Hypophosphatämie) G-BA Nutzenbewertung. 2020 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vestronidase alfa Nutzenbewertung. 2019 17. August 2023. Report No.: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2648/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Vestronidase-alfa_D-392.pdf.
13. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4210-7.
14. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):1-14.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vosoritid 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. 2022 17. August

2023. Report No.: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5156/2021-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Vosoritid_D-737.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Burosumab (Crysvita®) (Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V- Modul 4). 2019 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3330/2019-09-23_Modul4A_Burosumab.pdf.
 17. 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.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Elosulfase alfa (Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V). 2017 https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2085/2017-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Elosulfase-alfa_D-320.pdf.
 19. Kemp SF. Insulin-like growth factor-I deficiency in children with growth hormone insensitivity: current and future treatment options. *BioDrugs*. 2009;23(3):155-63.
 20. Bright GM, Mendoza JR, Rosenfeld RG. Recombinant human insulin-like growth factor-1 treatment: ready for primetime. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009 Sep;38(3):625-38.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022 <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
 22. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12.
 23. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999 Feb;37(2):126-39.
 24. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003 Nov-Dec;3(6):329-41.
 25. Rohenkohl AC, Bullinger M, Dörr H-G, Jakisch B, Noeker M, Partsch C-J, et al. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. 2014;22(1):21-30.
 26. HealthActCHQ Inc. ITQOL: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire [Internet]. 2021 [updated 2021; cited 30 August 2023]. Available from: <https://www.healthactchq.com/survey/itqol>.
 27. Raat H, Landgraf JM, Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot ML. Reliability and validity of the Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL) in a general population and respiratory disease sample. *Qual Life Res*. 2007 Apr;16(3):445-60.
 28. Ireland PJ, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, et al. Functional performance in young Australian children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Oct;53(10):944-50.
 29. Ireland P, Johnston LM. Measures of self-care independence for children with osteochondrodysplasia: a clinimetric review. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2012 Feb;32(1):80-96.
 30. Cormier-Daire V, Cohen S, Edouard T, Isidor B, Mukherjee S, Pimenta J, et al. Real-world experience with Vosoritide for achondroplasia: interim findings from an early access programme in France. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022 September;95(Supplement 2):308-9.
 31. Hoover-Fong J, Irving M, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Polgreen L, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: a 60-month update from an ongoing phase

- 2 clinical trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021 April;132(Supplement 1):S101.
32. Irving M, Bacino C, Cao X, Charrow J, Cormier-Daire V, Harmatz P, et al. Vosoritide (BMN 111) in children with achondroplasia: Results from a phase 2, open-label, sequential cohort, dose-escalation study: *Journal of Bone and Mineral Research*. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR 2015. Seattle, WA United States. 30 (Supplement 1) (no pagination), 2015. Date of Publication: February 2015.; 2015.
33. Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Dickson P, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: A 30 month update from an ongoing phase 2 clinical trial: *Hormone Research in Paediatrics*. Conference: 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE 2018. Athens Greece. 90 (Supplement 1) (pp 76), 2018. Date of Publication: September 2018.; 2018.
34. Irving M, Savarirayan R, Arundel P, Polgreen LE, Mohnike K, Ozono K, et al. Associations between height and health-related quality of life (HRQoL) and functional independence in children with achondroplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2021;94(SUPPL 1):321.
35. Irving M, Savarirayan R, Arundel P, Polgreen L, Mohnike K, Ozono K, et al. eP266: Associations between height and Health-Related Quality of Life (HRQoL) and functional independence in children with achondroplasia. *Genetics in Medicine*. 2022 March;24(3 Supplement):S168-S9.
36. Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Polgreen L, et al. OP021: Vosoritide for children with achondroplasia: Growth velocity and pubertal milestones. *Genetics in Medicine*. 2022 March;24(3 Supplement):S352-S3.
37. Palm K, Pozza SBD, Gausche R, Hogler W, Hoyer-Kuhn H, Hubner A, et al. Real-world data in children with achondroplasia after licensing of Vosoritide. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022 September;95(Supplement 2):151.
38. Polgreen L, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, et al. A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: *Hormone Research in Paediatrics*. Conference: 2020 Annual Meeting of the Pediatric Endocrine Society, PES 2020. Fort Worth, TX United States. 93 (SUPPL 1) (pp 169-170), 2020. Date of Publication: July 2020.; 2020.
39. Polgreen LE, Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: A 60-month update from an ongoing phase 2 clinical trial. *Hormone Research in Paediatrics*. 2021 September;94(SUPPL 2):134.
40. Polgreen LE, Irving M, Hoover-Fong J, Bacino CA, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. Vosoritide for Children with Achondroplasia: Growth Velocity and Pubertal Milestones. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022 July;95(Supplement 1):138-40.
41. Polgreen LE, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, et al. Persistent and stable growth promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: results from an ongoing Phase 3 extension study. *Hormone Research in Paediatrics*. 2023 February;96(Supplement 2):28-9.
42. Polgreen LE, Savarirayan R, Wilcox WW, Harmatz P, Phillips J, Tofts L, et al. A randomized controlled trial of vosoritide in infants and toddlers with achondroplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2023 February;96(Supplement 2):106.
43. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia: New

- England Journal of Medicine. 381 (1) (pp 25-35), 2019. Date of Publication: 04 Jul 2019.; 2019.
44. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial: The Lancet. 396 (10252) (pp 684-692), 2020. Date of Publication: 5 - 11 September 2020.; 2020.
 45. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong J, et al. A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Children with Achondroplasia: Journal of Bone and Mineral Research. Conference: 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Virtual. 35 (SUPPL 1) (pp 18), 2020. Date of Publication: November 2020.; 2020.
 46. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Persistent growth in children with achondroplasia treated with vosoritide for two years: Further evidence supporting the first precision therapy for this condition. Twin Research and Human Genetics. 2021 October;24(5):289.
 47. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genetics in Medicine. 2021 12;23(12):2443-7.
 48. Cormier-Daire V, Schnabel D, Rossi M, Early experience with vosoritide therapy in clinical practice. Proceedings of the 10th International Conference on Children's Bone Health,; 2022 July 2022; Dublin, Ireland. JBMR Plus. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm4.10676>.
 49. Hoover-Fong J, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, et al. P193: Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: Update from phase 3 extension study*. Genetics in Medicine Open. 2023;1(1).
 50. Hoover-Fong J, Irving M, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Polgreen L, et al. P194: Persistence of growth promoting effects in children with achondroplasia over seven years: Update from phase II extension study with vosoritide*. Genetics in Medicine Open. 2023;1(1).
 51. Irving M, Savarirayan R, Wilcox W, A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Infants and Toddlers with Achondroplasia. Proceedings of the 10th International Conference on Children's Bone Health,; 2022 July 2022; Dublin, Ireland. JBMR Plus. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm4.10676>.
 52. Irving M, Polgreen L, Hoover-Fong J, Vosoritide for Children with Achondroplasia: Growth Velocity and Pubertal Milestones. Proceedings of the 10th International Conference on Children's Bone Health,; 2022 July 2022; Dublin, Ireland. JBMR Plus. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm4.10676>.
 53. Mohnike K, Savarirayan R, Tofts L, Persistent and stable growth promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 2 years: results from ongoing Phase 3 extension study. Abstracts des Kongresses für Kinder- und Jugendmedizin 2021; 2021 2021/09/01. Monatsschrift Kinderheilkunde. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01281-y>.
 54. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. SAT-LB18 A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Children With Achondroplasia. Journal of the Endocrine Society. 2020;4(Supplement_1).

55. Savarirayan R TL, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong JE, et al. Persistent and Stable Growth Promoting Effects of Vosoritide in Children With Achondroplasia for up to 2 Years: Results From the Ongoing Phase 3 Extension Study. at: ENDO2021; 2021. Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9188/presentation/4456>.
56. BioMarin Investors. BioMarin Announces Benefit Maintained for Over Two Years in Children with Achondroplasia Treated with Vosoritide in Phase 3 Extension Study [Internet]. 2020 [updated 2020; cited 30 August 2023]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/biomarin-announces-benefit-maintained-for-over-two-years-in-children-with-achondroplasia-treated-with-vosoritide-in-phase-3-extension-study-301196598.html>.
57. Leiva-Gea A, Mohnike K, Savarirayan R, Hoover-Fong J, Irving M, Font RU, et al., Persistent and stable growth promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 2 years: results from the ongoing Phase 3 extension study. III Congreso Interdisciplinar en Genética Humana (CIGH); 2021 November 3–5, 2021.
58. Savarirayan R, Wilcox W, Harmatz P, Phillips J, Polgreen L, Tofts L, et al., A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Infants and Toddlers with Achondroplasia. Endocrine Society's 2022 Annual Meeting; 2022 June 11–14; Atlanta, GA.
59. BioMarin. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2017 [updated 2017 2022-03-02; cited 30 August 2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197766>.
60. BioMarin. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2017 [updated 2017 12 December 2020; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197766>.
61. BioMarin. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2017 [updated 2017 24 September 2020; cited 30 August 2023]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003836-11.
62. BioMarin. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2018 [updated 2018; cited 30 August 2023]. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_.
63. BioMarin. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2016 [updated 2016 30 April 2019; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003836-11-GB>.
64. BioMarin. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2018 [updated 2018 29 October 2021; cited 30 August 2023]. Available from: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184167>.
65. BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia [Internet]. 2018 [updated 2018 2022-12-19; cited 30 August 2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583697>.
66. BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia [Internet]. 2018 [updated 2018 9 January

- 2023; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583697>.
67. BioMarin. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months [Internet]. 2018 [updated 2018 28 Mar 2023; cited 30 August 2023]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003826-18.
68. BioMarin. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia [Internet]. 2018 [updated 2018 10 December 2019; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003826-18-GB>.
69. BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia [Internet]. 2020 [updated 2020 2023-08-02; cited 30 August 2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554940>.
70. BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia [Internet]. 2020 [updated 2020 21 August 2023; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04554940>.
71. BioMarin. A randomized, controlled, open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicom [Internet]. 2020 [updated 2020; cited 30 August 2023]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001055-40.
72. BioMarin. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia [Internet]. 2020 [updated 2020 10 August 2020; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001055-40-GB>.
73. BioMarin. Studienbericht BMN 111-301 - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020
74. BioMarin. SAP BMN 111-301. 2019
75. BioMarin. Data Monitoring Committee Charter BMN 111-301 and BMN 111-302. 2017
76. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen AE. 2023
77. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen AGV. 2023
78. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen BOD-prop.RT. 2023
79. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen HzS. 2023
80. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen PedsQL. 2023
81. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen QoLISSY. 2023
82. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen U-L BSR. 2023
83. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen WeeFIM. 2023
84. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen_Subgruppen_Efficacy. 2023
85. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen_Subgruppen_QoL. 2023
86. BioMarin. BMN 111-301 - Zusätzliche Analysen_Subgruppen_Safety. 2023
87. BioMarin. Studienbericht BMN 111-206 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months. 2022
88. BioMarin. SAP BMN 111-206. 2022
89. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen AE. 2023

90. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen AGV. 2023
91. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen BOD-prop.RT. 2023
92. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen HzS. 2023
93. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen ITQoL. 2023
94. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen U-L BSR. 2023
95. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen WeeFIM. 2023
96. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen_Subgruppen_Efficacy. 2023
97. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen_Subgruppen_QoL. 2023
98. BioMarin. BMN 111-206 - Zusätzliche Analysen_Subgruppen_Safety. 2023
99. 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.
100. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 2019/01/03;14(1):1.
101. Chaplin J. Quality of Life in Short Stature Youth: The QoLISSY Questionnaire User's Manual: Pabst; 2013.
102. Bullinger M, Sommer R, Pleil A, Mauras N, Ross J, Newfield R, et al. Evaluation of the American-English Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Apr 2;13:43.
103. James S, Ziviani J, Boyd R. A systematic review of activities of daily living measures for children and adolescents with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Mar;56(3):233-44.
104. BioMarin. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2018 [updated 2018 2023-06-15; cited 30 August 2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424018>.
105. BioMarin. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2017 [updated 2017 26 June 2023; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424018>.
106. BioMarin. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2018 [updated 2018; cited 30 August 2023]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002404-28.
107. BioMarin. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2019 [updated 2019; cited 30 August 2023]. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR.
108. BioMarin. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia [Internet]. 2014 [updated 2014 2021-01-15; cited 30 August 2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055157>.
109. BioMarin. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia [Internet]. 2013 [updated 2013 12 December 2020; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055157>.
110. BioMarin. A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2014 [updated 2014 27 June 2019; cited 30 August 2023]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004137-32.

111. BioMarin. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH) [Internet]. 2016 [updated 2016 2023-08-02; cited 30 August 2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724228>.
112. BioMarin. A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2016 [updated 2016; cited 30 August 2023]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004004-30.
113. BioMarin. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2019 [updated 2019 2023-08-02; cited 30 August 2023]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989947>.
114. BioMarin. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia [Internet]. 2019 [updated 2019 21 August 2023; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989947>.
115. BioMarin. A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia [Internet]. 2019 [updated 2019; cited 30 August 2023]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004364-66.
116. BioMarin. A Phase 2 open-label long-term study of BMN 111 in children with Achondroplasia [Internet]. 2019 [updated 2019 16 December 2019; cited 30 August 2023]. Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004364-66-GB>.
117. BioMarin. Studienbericht BMN 111-302 - A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020
118. BioMarin. Studienbericht BMN 111-302 Soft lock - A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia 2021
119. BioMarin. Studienbericht BMN 111-302 CSR2 - A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2021
120. BioMarin. BMN 111-302 Efficacy update report_Durability of Vos Tx effect 2021
121. BioMarin. Report for Item level analysis of vosoritide-treated patients in BMN 301/302. 2023
122. BioMarin. SAP BMN 111-302. 2021
123. BioMarin. BMN 111-302 - Efficacy update report. 2022
124. BioMarin. Studienbericht BMN 111-202 - A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2018
125. BioMarin. SAP BMN 111-202 - A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Doseescalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2018
126. BioMarin. Studienbericht BMN 111-205 - A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020
127. BioMarin. Studienbericht BMN 111-205 errata - A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020

128. BioMarin. SAP BMN 111-205 - A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2020
129. BioMarin. BMN 111-205 - Efficacy update report. 2022
130. BioMarin. Planned Natural History Data Analysis and Comparative Analysis of Effect of BMN 111 versus Natural History Growth Data in Pediatric Subjects with Achondroplasia (SAP). 2020
131. BioMarin. Comparison analyses between clinical trials (7-year 202/205, 3-year 301/302) and achondroplasia natural history data. 2023
132. BioMarin. Studienbericht BMN 111-208 - A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2022
133. BioMarin. SAP BMN 111-208. 2021
134. BioMarin. BMN 111-208 - Efficacy update report. 2022
135. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Growth Charts. [Internet]. [cited 10.08.2021]; Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm.
136. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. Growth Horm IGF Res. 2019 Feb;44:20-32.
137. 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.
138. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Bober MB, Gough E, Hashmi SS, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 23;16(1):522.
139. BioMarin. Statistical Analysis Plan Analyses Included in the Integrated Summary of Efficacy Vosoritide Integrated Summary of Efficacy (ISE) Supplemental New Drug Application (sNDA)/Type II Variation. 2022
140. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vosoritid (Achondroplasie, ≥ 2 Jahre) (Tragende Gründe zum 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)). 2022 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8358/2022-03-18_AM-RL-XII_Vosoritid_D-737_TrG.pdf.
141. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genet Med. 2021 Aug 2.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 bis Juli 22, 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23. Juli 2021	
Zeitsegment	1946 bis 2021 Juli 22	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Vosoritide.nm.	3
2	BMN 111.nm.	5
3	Natriuretic Peptide, C-Type/aa	14
4	Vosoritid\$.af.	10
5	(BMN 111 or BMN111).af.	7
6	(ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af.	0
7	((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp.	31
8	7SE5582Q2P.rm.	3
9	or/1-8	42

Datenbankname	Embase 1974 bis 2021 Juli 22	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23. Juli 2021	
Zeitsegment	1974 bis 2021 Juli 22	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	"BMN 111"/	43
3	Vosoritid\$.af.	37
4	(BMN 111 or BMN111).af.	25
5	(ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af.	0
6	((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp.	59
7	1480724-61-5.mn.	31
8	or/1-7	94

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23. Juli 2021	
Zeitsegment	1991 to 2021 Juni	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Vosoritid\$.af.	8
2	(BMN 111 or BMN111).af.	8
3	(ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af.	0
4	((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp.	8

5	or/1-4	15
----------	---------------	-----------

Aktualisierung der Suche am 27. Juni 2023

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 bis Juni 27, 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28. Juni 2023	
Zeitsegment	1946 bis 2023 Juni 27	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Vosoritide.nm.	18
2	BMN 111.nm.	0
3	(BMN 111 or BMN111).af	7
4	Natriuretic Peptide, C-Type/aa	24
5	Vosoritid\$.af.	35
6	(BMN 111 or BMN111).af.	7
7	(ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af.	0
8	((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp.	38
9	7SE5582Q2P.rn.	18
10	Or/1-9	62
11	Limit 10 to yr="2021-Current"	26

Datenbankname	Embase 1974 bis 2023 Juni 27	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28. Juni 2023	

Zeitsegment	1974 bis 2023 Juni 23	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Vosoritide/	91
2	"BMN 111"/	98
3	(BMN 111 or BMN111).af	30
4	Vosoritid\$.af.	97
5	(BMN 111 or BMN111).af.	30
6	(ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af.	0
7	((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp.	68
8	1480724-61-5.rn.	87
9	Or/1-8	143
10	Limit 9 to yr="2021-Current'	70

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Mai 2023	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28. Juni 2023	
Zeitsegment	1991 bis 2023 Mai	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Vosoritid\$.af.	17
2	(BMN 111 or BMN111).af.	10
3	(ProCNP38 or Pro CNP 38 or ProCNP 38).af.	0
4	((C-Natriuretic Peptide or C-Type Natriuretic Peptide or natriuretic peptide type C) adj3 (analog\$ or variant\$ or modif\$ or recombinant\$ or derivat\$)).mp.	13

5	Or/1-4	25
6	Limit 5 to yr="2021-Current"	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da in der Suchstrategie das Studiendesign kein Ausschlussgrund ist, wurde dieselbe Strategie wie in Anhang 4-A1 verwendet.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Anhang 4-B1: Suche nach RCT – mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	23 Juli 2021	
Eingabeoberfläche	Standard, Status: All Studies, Search field: Other Terms	
Suchstrategie ⁽¹⁾	vosoritide OR BMN111 OR BMN 111 OR ProCNP38 OR ProCNP 38 OR Modified C-Natriuretic Peptide OR Modified recombinant human C-type natriuretic peptide OR Modified recombinant C-type natriuretic peptide	
Treffer	9	
URL Treffer	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&xprt=vosoritide+OR+BMN111+OR+BMN+111+OR+ProCNP38+OR+ProCNP+38+OR+Modified+C-Natriuretic+Peptide+OR+Modified+recombinant+human+C-type+natriuretic+peptide+OR+Modified+recombinant+C-type+natriuretic+peptide	
Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen		
1	<i>vosoritide</i>	8
2	<i>BMN111</i>	9
3	<i>BMN 111</i>	9
4	<i>ProCNP38</i>	1
5	<i>Pro CNP 38</i>	0
6	<i>ProCNP 38</i>	1
7	<i>Modified C-Natriuretic Peptide</i>	1
8	<i>Modified recombinant human C-type natriuretic peptide</i>	7
9	<i>Modified recombinant C-type natriuretic peptide</i>	7
⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchbegriffe mit Treffern wurden mit OR kombiniert und die Ergebnisse der finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.		

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank		WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://trialssearch.who.int <u>Zur Beachtung: Da der Standardlink (http://apps.who.int/trialssearch/) zur Studienplattform nicht benutzbar war, wurde der obengenannte Link verwendet.:</u>	
Datum der Suche	23. Juli 2021	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Finale Suchstrategie ⁽¹⁾	vosoritide OR BMN 111 OR Modified recombinant C-type natriuretic peptide OR Modified recombinant human C-type natriuretic peptide	
Treffer	29 Datensätze zu 18 Studien	
<i>Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen</i>		
1	<i>Vosoritide</i>	<i>19 Datensätze zu 12 Studien</i>
2	<i>BMN111</i>	<i>0 Datensätze zu 0 Studien</i>
3	<i>BMN 111</i>	<i>25 Datensätze zu 14 Studien</i>
4	<i>BMN-111</i>	<i>25 Datensätze zu 14 Studien</i>
5	<i>ProCNP38</i>	<i>0 Datensätze zu 0 Studien</i>
6	<i>ProCNP 38</i>	<i>0 Datensätze zu 0 Studien</i>
7	<i>Pro CNP 38</i>	<i>0 Datensätze zu 0 Studien</i>
8	<i>Modified C-Natriuretic Peptide</i>	<i>0 Datensätze zu 0 Studien</i>
9	<i>Modified C Natriuretic Peptide</i>	<i>19 Datensätze zu 10 Studien</i>
10	<i>Modified recombinant human C-type natriuretic peptide</i>	<i>17 Datensätze zu 8 Studien</i>
11	<i>Modified recombinant human C type natriuretic peptide</i>	<i>17 Datensätze zu 8 Studien</i>
12	<i>Modified recombinant C-type natriuretic peptide</i>	<i>17 Datensätze zu 8 Studien</i>
13	<i>Modified recombinant C type natriuretic peptide</i>	<i>17 Datensätze zu 8 Studien</i>
14	<i>Modified AND C typ* AND natriuretic peptid*</i>	<i>17 Datensätze zu 8 Studien</i>
⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe / Phrasen separat getestet. Die Suchbegriffe mit Treffern wurden analysiert und gingen gegebenenfalls in die Suchstrategie ein. Mit Hilfe der finalen Suchstrategie konnten alle relevanten Treffer aus den einzelnen Suchen identifiziert werden.		

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank		EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	23. Juli 2021	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie ⁽¹⁾	<i>Vosoritide OR "BMN 111" OR SUB120857 OR (Modified AND "C-Type" AND "natriuretic peptide")</i>	
Treffer	8	
<i>Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen</i>		
1	<i>Vosoritide</i>	<i>7</i>
3	<i>"BMN 111"</i>	<i>7</i>
4	<i>ProCNP38</i>	<i>0</i>
5	<i>"ProCNP 38"</i>	<i>0</i>
6	<i>"Pro CNP 38"</i>	<i>0</i>

7	<i>SUB120857</i>	8
8	<i>Modified C-Natriuretic Peptide</i>	0
9	<i>Modified recombinant human C-type natriuretic peptide</i>	7
10	<i>Modified recombinant C-type natriuretic peptide</i>	7
11	<i>(Modified AND "C-Type" AND "natriuretic peptide")</i>	7

⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchterme/Phrasen mit Treffern wurden kombiniert und die Ergebnisse der vereinfachten, finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.

Studienregister	AMIce Arzneimittel öffentlicher Teil, Modul "Klinische Prüfungen" (PharmNet.Bund, Klinische Prüfungen)		
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/#amis-oeff https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	23. Juli 2021		
Eingabeoberfläche	Standard		
Finale Suchstrategie⁽¹⁾	Kombination der Ergebnisse aus den Suchstrategien 1, 2, 3 und 5 (siehe unten)		
Alle Treffer	8 (2 Treffer ohne Duplikate, 6 Duplikate)		
Suchstrategien	Suchprinzip	Dokumentierte Suchstrategie im Register	Treffer
Suchstrategie 1	Active Substance: Vosoritide or BMN111 or BMN 111 or BMN-111 or ProCNP38 or ProCNP 38 or ProCNP-38 or Pro CNP-38 or SUB120852	((((((((ASUINN="vosoritide"? OR ASUSUPPCODE="vosoritide"? OR ASUODESCNAME="vosoritide"?)) OR (ASUINN="BMN111"? OR ASUSUPPCODE="BMN111"? OR ASUODESCNAME="BMN111"?)) OR (ASUINN="BMN 111"? OR ASUSUPPCODE="BMN 111"? OR ASUODESCNAME="BMN 111"?)) OR (ASUINN="BMN-111"? OR ASUSUPPCODE="BMN- 111"? OR ASUODESCNAME="BMN-111"?)) OR (ASUINN="ProCNP38"? OR ASUSUPPCODE="ProCNP38"? OR ASUODESCNAME="ProCNP38"?)) OR (ASUINN="ProCNP 38"? OR ASUSUPPCODE="ProCNP 38"? OR ASUODESCNAME="ProCNP 38"?)) OR (ASUINN="ProCNP-38"? OR ASUSUPPCODE="ProCNP-38"? OR ASUODESCNAME="ProCNP-38"?)) OR (ASUINN="Pro CNP-38"? OR ASUSUPPCODE="Pro CNP-38"? OR ASUODESCNAME="Pro CNP-38"?)) OR (ASUINN="SUB120857"? OR ASUSUPPCODE="SUB120857"? OR ASUODESCNAME="SUB120857"?))	2
Suchstrategie 2	Product name / code:	((((((((MEDPROD:MPCODE=?"vosoritide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"vosoritide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"vosoritide"?))	2

		peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"?)	
Suchstrategie 5	Product Name / Code: ?Modified C-Natriuretic Peptide? or ?Modified C Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C type natriuretic peptide?	(((MEDPROD:MPCODE=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified C-Natriuretic Peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified C Natriuretic Peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"?)	2
Suchstrategie 6	Textfelder ?Modified C-Natriuretic Peptide? or ?Modified C Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified	(((FT=?Modified C-Natriuretic Peptide? OR FT=?Modified C Natriuretic Peptide?) OR FT=?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant human C type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant C-type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant C type natriuretic peptide?	0

	recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C type natriuretic peptide?		
<p>⁽¹⁾ Da zur Erstellung der Suchstrategie immer nur eine begrenzte Zahl an Eingabefeldern zur Verfügung steht wurden 6 separate Suchstrategien erstellt. Davon gingen 4 Suchstrategien mit Ergebnissen (Suchstrategien 1, 2, 3 und 5) in die finale Suchstrategie ein.</p>			

Study Registry / Study Results Database	EMA Clinical Data	
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search#div-btms	
Datum der Suche	23. Juli 2021	
Eingabeoberfläche 1	Advanced Search	
Product Name	vosoritide	0
Active Substance	vosoritide	0
Active Substance	BMN 111	0
Active Substance	BMN-111	0
Active Substance	BMN111	0
Marketing authorisation holder / applicant	Biomarin	(1, but another product)
Eingabeoberfläche 2	Basic Search	
Basic Search Field	vosoritide	0
Basic Search Field	achondroplasia	0
Alle Treffer	0	

Aktualisierung der Suche am 27.Juni 2023

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank		ClinicalTrials.gov
Internetadresse		http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche		28. Juni 2023
Eingabeoberfläche		Standard, Status: All Studies, Search field: Other Terms
Suchstrategie ⁽¹⁾		vosoritide OR BMN111 OR BMN 111 OR ProCNP38 OR ProCNP 38 OR Modified C-Natriuretic Peptide OR Modified recombinant human C-type natriuretic peptide OR Modified recombinant C-type natriuretic peptide
Treffer		12
URL Treffer		https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vosoritide+OR+BMN111+OR+BMN+111+OR+ProCNP38+OR+ProCNP+38+OR+Modified+C-Natriuretic+Peptide+OR+Modified+recombinant+human+C-type+natriuretic+peptide+OR+Modified+recombinant+C-type+natriuretic+peptide
Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen		
1	<i>vosoritide</i>	10
2	<i>BMN111</i>	11
3	<i>BMN 111</i>	11
4	<i>ProCNP38</i>	1
5	<i>Pro CNP 38</i>	0
6	<i>ProCNP 38</i>	1
7	<i>Modified C-Natriuretic Peptide</i>	1
8	<i>Modified recombinant human C-type natriuretic peptide</i>	7
9	<i>Modified recombinant C-type natriuretic peptide</i>	7
<i>⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchbegriffe mit Treffern wurden mit OR kombiniert und die Ergebnisse der finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.</i>		

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank		WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse		https://trialssearch.who.int
Datum der Suche		28. Juni 2023
Eingabeoberfläche		Standard Search
Finale Suchstrategie ⁽¹⁾		vosoritide OR BMN 111 OR Modified recombinant C-type natriuretic peptide OR Modified recombinant human C-type natriuretic peptide
Treffer		24 Datensätze zu 14 Studien
Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen		
1	<i>Vosoritide</i>	17 Datensätze zu 10 Studien
2	<i>BMN111</i>	0 Datensätze zu 0 Studien
3	<i>BMN 111</i>	21 Datensätze zu 11 Studien

4	BMN-111	21 Datensätze zu 11 Studien
5	ProCNP38	0 Datensätze zu 0 Studien
6	ProCNP 38	0 Datensätze zu 0 Studien
7	Pro CNP 38	0 Datensätze zu 0 Studien
8	Modified C-Natriuretic Peptide	0 Datensätze zu 0 Studien
9	Modified C Natriuretic Peptide	17 Datensätze zu 8 Studien
10	Modified recombinant human C-type natriuretic peptide	16 Datensätze zu 7 Studien
11	Modified recombinant human C type natriuretic peptide	16 Datensätze zu 7 Studien
12	Modified recombinant C-type natriuretic peptide	16 Datensätze zu 7 Studien
13	Modified recombinant C type natriuretic peptide	16 Datensätze zu 7 Studien
14	Modified AND C typ* AND natriuretic peptid*	16 Datensätze zu 7 Studien

⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe / Phrasen separat getestet. Die Suchbegriffe mit Treffern wurden analysiert und gingen gegebenenfalls in die Suchstrategie ein. Mit Hilfe der finalen Suchstrategie konnten alle relevanten Treffer aus den einzelnen Suchen identifiziert werden..

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	28. Juni 2023	
Eingabeoberfläche	Standard Search	
Suchstrategie ⁽¹⁾	Vosoritide OR "BMN 111" OR SUB120857 OR (Modified AND "C-Type" AND "natriuretic peptide")	
Treffer	8	
<i>Test der einzelnen Suchbegriffe und Phrasen</i>		
1	Vosoritide	7
2	BMN111	0
3	"BMN 111"	7
4	ProCNP38	0
5	"ProCNP 38"	0
6	"Pro CNP 38"	0
7	SUB120857	8
8	Modified C-Natriuretic Peptide	0
9	Modified recombinant human C-type natriuretic peptide	7
10	Modified recombinant C-type natriuretic peptide	7
11	(Modified AND "C-Type" AND "natriuretic peptide")	7
⁽¹⁾ Um die finale Suche einfach zu gestalten und gleichzeitig die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, wurden bei der Entwicklung der Suchstrategie einzelne Suchbegriffe und Phrasen separat getestet. Suchterme/Phrasen mit Treffern wurden kombiniert und die Ergebnisse der vereinfachten, finalen Suche wurden mit den Ergebnissen der einzelnen Suchen abgeglichen.		

Studienregister	AMIce Arzneimittel öffentlicher Teil, Modul "Klinische Prüfungen" (PharmNet.Bund, Klinische Prüfungen)		
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/#amis-oeff https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	28. Juni 2023		
Eingabeoberfläche	Standard		
Finale Suchstrategie ⁽¹⁾	Kombination der Ergebnisse aus den Suchstrategien 1, 2, 3 und 5 (siehe unten)		
Alle Treffer	8 (2 Treffer ohne Duplikate, 6 Duplikate)		
Suchstrategien	Suchprinzip	Dokumentierte Suchstrategie im Register	Treffer
Suchstrategie 1	Active Substance: Vosoritide or BMN111 or BMN 111 or BMN-111 or ProCNP38 or ProCNP 38 or ProCNP-38 or Pro CNP-38 or SUB120852	<pre> ((((((((ASUINN="Vosoritide"? OR ASUSUPPCODE="Vosoritide"? OR ASUODESCNAME="Vosoritide"?)) OR (ASUINN="BMN111"? OR ASUSUPPCODE="BMN111"? OR ASUODESCNAME="BMN111"?)) OR ASUCASNR="BMN 111"? OR (CICPORG="BMN- 111"? OR CPNAME="BMN-111"?)) OR CTEUDRACTNR="ProCNP38"? OR CTISRCTNNR="ProCNP 38"? OR GIMAINOBJ=ProCNP-38?) OR MPMEMSTATECOU="Pro CNP-38"? OR MPMEMSTATEMAH="SUB120852"?)) AND OEFF=1 </pre>	2
Suchstrategie 2	Product name / code: Vosoritide or BMN111 or BMN 111 or BMN-111 or ProCNP38 or ProCNP 38 or ProCNP-38 or Pro CNP-38 Or CAS-Number 1480724-61-5	<pre> ((((((((MEDPROD:MPCODE="Vosoritide"? OR MEDPROD:MPNAME="Vosoritide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Vosoritide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="BMN111"? OR MEDPROD:MPNAME="BMN111"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="BMN111"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="BMN 111"? OR MEDPROD:MPNAME="BMN 111"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="BMN 111"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="BMN-111"? OR MEDPROD:MPNAME="BMN-111"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="BMN-111"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="ProCNP38"? OR MEDPROD:MPNAME="ProCNP38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ProCNP38"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="ProCNP 38"? OR MEDPROD:MPNAME="ProCNP 38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ProCNP 38"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="ProCNP-38"? OR MEDPROD:MPNAME="ProCNP-38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ProCNP-38"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="Pro CNP-38"? OR MEDPROD:MPNAME="Pro CNP-38"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="Pro CNP-38"?)) OR ASUCASNR="1480724-61-5"?)) AND OEFF=1 </pre>	2

Suchstrategie 3	Textfelder: Vosoritide or BMN111 or BMN 111 or BMN-111 or ProCNP38 or ProCNP 38 or ProCNP-38 or Pro CNP-38	((((((FT=Vosoritide? OR FT=BMN111?) OR FT=BMN 111?) OR FT=BMN-111?) OR FT=ProCNP38?) OR FT=ProCNP 38?) OR FT=ProCNP-38?) OR FT=Pro CNP-38?) AND OEFF=1	2
Suchstrategie 4	Active Substance: ?Modified C- Natriuretic Peptide? or ?Modified C Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C type natriuretic peptide?	((((((ASUINN=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified C-Natriuretic Peptide"?)) OR (ASUINN=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified C Natriuretic Peptide"?)) OR (ASUINN=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant human C- type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant human C- type natriuretic peptide"?)) OR (ASUINN=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"?)) OR (ASUINN=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"?)) OR (ASUINN=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR ASUSUPPCODE=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR ASUODESCNAME=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"?)) AND OEFF=1	0
Suchstrategie 5	Product Name / Code: ?Modified C- Natriuretic Peptide? or ?Modified C Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified	((((((MEDPROD:MPCODE=?"Modified C-Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified C- Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified C- Natriuretic Peptide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified C Natriuretic Peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified C Natriuretic Peptide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant human C-type natriuretic peptide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR	2

	recombinant C type natriuretic peptide?	MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant human C type natriuretic peptide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant C-type natriuretic peptide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"Modified recombinant C type natriuretic peptide"?)) AND OEFF=1	
Suchstrategie 6	Textfelder ?Modified C-Natriuretic Peptide? or ?Modified C Natriuretic Peptide? or ?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant human C type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C-type natriuretic peptide? or ?Modified recombinant C type natriuretic peptide?	(((((FT=?Modified C-Natriuretic Peptide? OR FT=?Modified C Natriuretic Peptide?) OR FT=?Modified recombinant human C-type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant human C type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant C-type natriuretic peptide?) OR FT=?Modified recombinant C type natriuretic peptide?) AND OEFF=1	0
<p>⁽¹⁾ Da zur Erstellung der Suchstrategie immer nur eine begrenzte Zahl an Eingabefeldern zur Verfügung steht wurden 6 separate Suchstrategien erstellt. Davon gingen 4 Suchstrategien mit Ergebnissen (Suchstrategien 1, 2, 3 und 5) in die finale Suchstrategie ein.</p>			

Study Registry / Study Results Database	EMA Clinical Data	
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search#div-btms	
Datum der Suche	28. Juni 2023	
Eingabeoberfläche 1	Advanced Search	
Product Name	vosoritide	0
Active Substance	vosoritide	0
Active Substance	BMN 111	0
Active Substance	BMN-111	0
Active Substance	BMN111	0
Marketing authorisation holder / applicant	Biomarin	(1, but another product)
Eingabeoberfläche 2	Basic Search	
Basic Search Field	vosoritide	0
Basic Search Field	achondroplasia	0
Alle Treffer	0	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da in der Suchstrategie das Studiendesign kein Ausschlussgrund ist, wurde dieselbe Strategie für die Identifikation von sowohl randomisierten kontrollierten als auch nicht randomisierten, und offenen Studien verwendet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: Hormone research in paediatrics. 93(SUPPL 1):169-170, 2020.	Outcome
2	Erratum: department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): Lancet. 396(10257):1070-, 2020.	Studien Design
3	Anonymous. Erratum: Department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): The Lancet. 396 (10257) (pp 1070), 2020. Date of Publication: 10 Oct 2020.; 2020.	Studien Design
4	Calder AD, Foley P. Skeletal dysplasias: an overview: Paediatrics and Child Health (United Kingdom). 28 (2) (pp 84-92), 2018. Date of Publication: 01 Feb 2018.; 2018.	Intervention
5	Cheung MS. Drugs Used in Paediatric Bone and Calcium Disorders: Endocrine Development. 28 (pp 277-290), 2015. Date of Publication: 2015.; 2015.	Population
6	Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 25 (1) (no pagination), 2020. Article Number: 101075. Date of Publication: February 2020.; 2020.	Studien Design
7	Clark PA, Ramireddy K, Koneru M, Lipshutz S, McDermott S, Rivera-Colon G, et al. Achondroplasia: To treat or not to treat: Internet Journal of Internal Medicine. 14 (1) (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021.	Studien Design
8	Colligris B, Huete F, Guzman-Aranguez AI, Pintor J. Recent patents on Achondroplasia: Latest research development: Recent Patents on Regenerative Medicine. 3 (3) (pp 264-277), 2013. Date of Publication: 2013.; 2013.	Population
9	Euctr ES. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003836-11-ES . 2017.	Outcome
10	Euctr GB. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with	Outcome

	achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001055-40-GB . 2020.	
11	Euctr GB. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003826-18-GB . 2018.	Outcome
12	Hodax JK, Divall SA. Update on methods to enhance growth: Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 27 (1) (pp 82-86), 2020. Date of Publication: 01 Feb 2020.; 2020.	Studien Design
13	Hogler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia: Wiener Medizinische Wochenschrift. 170 (5-6) (pp 104-111), 2020. Date of Publication: 01 Apr 2020.; 2020.	Studien Design
14	Hoyer-Kuhn H, Schonau E. Pharmacotherapy in rare skeletal diseases: Handbook of Experimental Pharmacology. 261 (pp 87-104), 2020. Date of Publication: 2020.; 2020.	Studien Design
15	JapicCTI J. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184167 . 2018.	Outcome
16	Jelin AC, O'Hare E, Blakemore K, Jelin EB, Valle D, Hoover-Fong J. Skeletal dysplasias: Growing therapy for growing bones: Frontiers in Pharmacology. 8 (MAR) (no pagination), 2017. Article Number: 79. Date of Publication: 06 Mar 2017.; 2017.	Studien Design
17	Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis: Human molecular genetics. 25 (R1) (pp R2-R8), 2016. Date of Publication: 15 Apr 2016.; 2016.	Studien Design
18	Krejci P. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia: The New England journal of medicine. 381 (13) (pp 1291), 2019. Date of Publication: 26 Sep 2019.; 2019.	Studien Design
19	Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: Pathogenesis and implications for future treatment: Current Opinion in Pediatrics. 22 (4) (pp 516-523), 2010. Date of Publication: August 2010.; 2010.	Studien Design
20	Legeai-Mallet L. C-type natriuretic peptide analog as therapy for achondroplasia: Endocrine Development. 30 (pp 98-105), 2016. Date of Publication: 2016.; 2016.	Studien Design
21	Miura K, Ozono K. [Clinical condition and therapy of bone diseases]. [Japanese]: Clinical calcium. 23 (12) (pp 1789-1794), 2013. Date of Publication: 01 Dec 2013.; 2013.	Studien Design
22	Nct. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554940 . 2020.	Outcome
23	Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197766 . 2017.	Outcome

24	Nct. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583697 . 2018.	Outcome
25	Nikkel SM. Skeletal Dysplasias: What Every Bone Health Clinician Needs to Know: Current Osteoporosis Reports. 15 (5) (pp 419-424), 2017. Date of Publication: 01 Oct 2017.; 2017.	Studien Design
26	Nilsson O. [New treatments for achondroplasia may be efficacious in other forms of short stature]. [Swedish]. Lakartidningen. 2021;118(02):26.DOI	Studien Design
27	Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy: Developmental Dynamics. 246 (4) (pp 291-309), 2017. Date of Publication: 01 Apr 2017.; 2017.	Studien Design
28	Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 1. Date of Publication: 03 Jan 2019.; 2019.	Studien Design
29	Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'Idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation: Endocrine Connections. 10 (3) (pp R125-R138), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021.	Studien Design
30	Sabir AH, Cole T. The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 300. Date of Publication: 30 Dec 2019.; 2019.	Studien Design
31	Saroufim R, Eugster EA. Non-GH Agents and Novel Therapeutics in the Management of Short Stature: Indian Journal of Pediatrics. (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021.	Studien Design
32	Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and Emerging Therapeutic Options for the Management of Rare Skeletal Diseases: Pediatric Drugs. (no pagination), 2019. Date of Publication: 2019.; 2019.	Studien Design
33	Stevenson DA, Schill L, Schoyer L, Andresen BS, Bakker A, Bayrak-Toydemir P, et al. The Fourth International Symposium on Genetic Disorders of the Ras/MAPK pathway: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (8) (pp 1959-1966), 2016. Date of Publication: 01 Aug 2016.; 2016.	Studien Design
34	Throm S. Activities of the PDCO: Pharmazeutische Industrie. 80 (1) (pp 67), 2018. Date of Publication: 2018.; 2018.	Studien Design
35	Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy: Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 29 (3) (pp 353-366), 2015. Date of Publication: 01 Jun 2015.; 2015.	Studien Design
36	Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review: International Journal of Molecular Sciences. 22 (11) (no pagination), 2021. Article Number: 5573. Date of Publication: 01 Jun 2021.; 2021.	Studien Design
37	Yap P, Savarirayan R. Emerging targeted drug therapies in skeletal dysplasias: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (10) (pp 2596-2604), 2016. Date of Publication: 01 Oct 2016.; 2016.	Studien Design
Folgende Publikationen wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt:		

38	Irving M, Bacino C, Cao X, Charrow J, Cormier-Daire V, Hartz P, et al. Vosoritide (BMN 111) in children with achondroplasia: Results from a phase 2, open-label, sequential cohort, dose-escalation study: <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> . Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR 2015. Seattle, WA United States. 30 (Supplement 1) (no pagination), 2015. Date of Publication: February 2015.; 2015.	Kein RCT
39	Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Dickson P, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: A 30 month update from an ongoing phase 2 clinical trial: <i>Hormone Research in Paediatrics</i> . Conference: 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE 2018. Athens Greece. 90 (Supplement 1) (pp 76), 2018. Date of Publication: September 2018.; 2018.	Kein RCT
40	Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia: <i>New England Journal of Medicine</i> . 381 (1) (pp 25-35), 2019. Date of Publication: 04 Jul 2019.; 2019.	Kein RCT

Liste nach der Aktualisierungs-Suche am 28. Juni 2023

41	Anonymous. Vosoritide. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> . Mar 07 2022;79(6):410-412. doi: https://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxab475	Outcome
42	Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure–Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. <i>Journal article</i> . <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2021.	Outcome
43	Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. <i>Clinical Trial, Phase II Clinical Trial, Phase III Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't</i> . <i>Clin Pharmacokinet</i> . 02 2022;61(2):263-280. doi: https://dx.doi.org/10.1007/s40262-021-01059-1	Outcome
44	Dentry T, Raj S, Savarirayan R. A pilot study investigating the health economics of achondroplasia in Australian children. <i>Conference Abstract</i> . <i>Twin Research and Human Genetics</i> . October 2021;24(5):322. doi: https://dx.doi.org/10.1017/thg.2021.45	Outcome
45	Desch M. Vosoritide: A C-type natriuretic peptide analog for the therapy of achondroplasia. [German]. <i>Achondroplasia. Vosoritid: Ein C-Typ-natriuretisches Peptid-Analogon zur Therapie der Achondroplasia</i> . <i>Arzneimitteltherapie</i> . October 2021;39(10):352-353.	Studien Design
46	Larimore K, Nguyen T, Qi Y, Jeha G, Zoog S. Vosoritide clinical study data demonstrates CXM is a superior biomarker of endochondral bone growth. <i>Conference Abstract</i> . <i>Hormone Research in Paediatrics</i> . 2021;94(SUPPL 1):211. doi: https://dx.doi.org/10.1159/000518849	Outcome
47	Nikam PV, Mane NS, Padole VS, et al. Review on Vosoritide: Achondroplasia. <i>Review</i> . <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research</i> . January 2023;14(1):214-217.	Studien Design

	doi: https://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.14%281%29.214-217	
48	Prickett TCR, Espiner EA, Irving M, et al. Evidence of feedback regulation of C-type natriuretic peptide during Vosoritide therapy in Achondroplasia. <i>Research Support, Non-U.S. Gov't. Sci.</i> 12 20 2021;11(1):24278. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-03593-1	Outcome
49	Savarirayan R, Baratela W, Butt T, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. <i>Research Support, Non-U.S. Gov't. Orphanet J Rare Dis.</i> 06 13 2022;17(1):224. doi: https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02372-z	Population
50	Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, et al. Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. <i>Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't. Genet Med.</i> 12 2022;24(12):2444-2452. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.015	Intervention
51	Savarirayan R, Irving M, Maixner W, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery. <i>Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. Sci Prog.</i> Jan-Mar 2021;104(1):368504211003782. doi: https://dx.doi.org/10.1177/0036850421100378	Population
52	Siebenand S. Vosoritide for short stature. [German]. <i>Vosoritid bei Kleinwuchs. Pharmazeutische Zeitung.</i> 04 Nov 2021;166(44):20-21.	Studien Design
53	Zikeli S. Achondroplasia in children: Vosoritide as the first specific therapeutic agent. [German]. <i>Achondroplasia bei Kindern: Vosoritid als erstes spezifisches Therapeutikum. Note. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten.</i> May 2022;45(5):193-194.	Studien Design
Folgende Publikationen wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt:		
54	Cormier-Daire V, Cohen S, Edouard T, et al. Real-world experience with Vosoritide for achondroplasia: interim findings from an early access programme in France. <i>Conference Abstract. Hormone Research in Paediatrics.</i> September 2022;95(Supplement 2):308-309. doi: https://dx.doi.org/10.1159/000525606	Kein RCT
55	Hoover-Fong J, Irving M, Bacino C, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: a 60-month update from an ongoing phase 2 clinical trial. <i>Conference Abstract. Molecular Genetics and Metabolism.</i> April 2021;132(Supplement 1):S101. doi: https://dx.doi.org/10.1016/S1096-7192%2821%2900236-5	Kein RCT
56	Palm K, Pozza SBD, Gausche R, et al. Real-world data in children with achondroplasia after licensing of Vosoritide. <i>Conference Abstract. Hormone Research in Paediatrics.</i> September 2022;95(Supplement 2):151. doi: https://dx.doi.org/10.1159/000525606	Kein RCT
57	Polgreen LE, Savarirayan R, Wilcox WW, et al. A randomized controlled trial of vosoritide in infants and toddlers with	Kein RCT

	achondroplasia. Conference Abstract. Hormone Research in Paediatrics. February 2023;96(Supplement 2):106. doi:https://dx.doi.org/10.1159/000529083	
58	Polgreen LE, Irving M, Hoover-Fong J, et al. Vosoritide for children with achondroplasia: A 60-month update from an ongoing phase 2 clinical trial. Conference Abstract. Hormone Research in Paediatrics. September 2021;94(SUPPL 2):134.	Kein RCT

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: Hormone research in paediatrics. 93(SUPPL 1):169-170, 2020.	Outcome
2	Erratum: department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): Lancet. 396(10257):1070-, 2020.	Studien Design
3	Anonymous. Erratum: Department of Error (The Lancet (2020) 396(10252) (684-692), (S0140673620315415), (10.1016/S0140-6736(20)31541-5)): The Lancet. 396 (10257) (pp 1070), 2020. Date of Publication: 10 Oct 2020.; 2020.	Studien Design
4	Calder AD, Foley P. Skeletal dysplasias: an overview: Paediatrics and Child Health (United Kingdom). 28 (2) (pp 84-92), 2018. Date of Publication: 01 Feb 2018.; 2018.	Intervention
5	Cheung MS. Drugs Used in Paediatric Bone and Calcium Disorders: Endocrine Development. 28 (pp 277-290), 2015. Date of Publication: 2015.; 2015.	Population
6	Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders: Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 25 (1) (no pagination), 2020. Article Number: 101075. Date of Publication: February 2020.; 2020.	Studien Design
7	Clark PA, Ramireddy K, Koneru M, Lipshutz S, McDermott S, Rivera-Colon G, et al. Achondroplasia: To treat or not to treat:	Studien Design

	Internet Journal of Internal Medicine. 14 (1) (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021.	
8	Colligris B, Huete F, Guzman-Aranguéz AI, Pintor J. Recent patents on Achondroplasia: Latest research development: Recent Patents on Regenerative Medicine. 3 (3) (pp 264-277), 2013. Date of Publication: 2013.; 2013.	Population
9	Euctr ES. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003836-11-ES . 2017.	Outcome
10	Euctr GB. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001055-40-GB . 2020.	Outcome
11	Euctr GB. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003826-18-GB . 2018.	Outcome
12	Hodax JK, Divall SA. Update on methods to enhance growth: Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 27 (1) (pp 82-86), 2020. Date of Publication: 01 Feb 2020.; 2020.	Studien Design
13	Hogler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia: Wiener Medizinische Wochenschrift. 170 (5-6) (pp 104-111), 2020. Date of Publication: 01 Apr 2020.; 2020.	Studien Design
14	Hoyer-Kuhn H, Schonau E. Pharmacotherapy in rare skeletal diseases: Handbook of Experimental Pharmacology. 261 (pp 87-104), 2020. Date of Publication: 2020.; 2020.	Studien Design
15	JapicCTI J. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184167 . 2018.	Outcome
16	Jelin AC, O'Hare E, Blakemore K, Jelin EB, Valle D, Hoover-Fong J. Skeletal dysplasias: Growing therapy for growing bones: Frontiers in Pharmacology. 8 (MAR) (no pagination), 2017. Article Number: 79. Date of Publication: 06 Mar 2017.; 2017.	Studien Design
17	Klag KA, Horton WA. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis: Human molecular genetics. 25 (R1) (pp R2-R8), 2016. Date of Publication: 15 Apr 2016.; 2016.	Studien Design
18	Krejci P. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia: The New England journal of medicine. 381 (13) (pp 1291), 2019. Date of Publication: 26 Sep 2019.; 2019.	Studien Design
19	Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: Pathogenesis and implications for future treatment: Current Opinion in Pediatrics. 22 (4) (pp 516-523), 2010. Date of Publication: August 2010.; 2010.	Studien Design

20	Legeai-Mallet L. C-type natriuretic peptide analog as therapy for achondroplasia: Endocrine Development. 30 (pp 98-105), 2016. Date of Publication: 2016.; 2016.	Studien Design
21	Miura K, Ozono K. [Clinical condition and therapy of bone diseases]. [Japanese]: Clinical calcium. 23 (12) (pp 1789-1794), 2013. Date of Publication: 01 Dec 2013.; 2013.	Studien Design
22	Nct. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554940 . 2020.	Outcome
23	Nct. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197766 . 2017.	Outcome
24	Nct. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03583697 . 2018.	Outcome
25	Nikkel SM. Skeletal Dysplasias: What Every Bone Health Clinician Needs to Know: Current Osteoporosis Reports. 15 (5) (pp 419-424), 2017. Date of Publication: 01 Oct 2017.; 2017.	Studien Design
26	Nilsson O. [New treatments for achondroplasia may be efficacious in other forms of short stature]. [Swedish]. Lakartidningen. 2021;118(02):26.DOI	Studien Design
27	Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy: Developmental Dynamics. 246 (4) (pp 291-309), 2017. Date of Publication: 01 Apr 2017.; 2017.	Studien Design
28	Pauli RM. Achondroplasia: A comprehensive clinical review: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 1. Date of Publication: 03 Jan 2019.; 2019.	Studien Design
29	Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'Idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation: Endocrine Connections. 10 (3) (pp R125-R138), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021.	Studien Design
30	Sabir AH, Cole T. The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders: Orphanet Journal of Rare Diseases. 14 (1) (no pagination), 2019. Article Number: 300. Date of Publication: 30 Dec 2019.; 2019.	Studien Design
31	Saroufim R, Eugster EA. Non-GH Agents and Novel Therapeutics in the Management of Short Stature: Indian Journal of Pediatrics. (no pagination), 2021. Date of Publication: 2021.; 2021.	Studien Design
32	Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and Emerging Therapeutic Options for the Management of Rare Skeletal Diseases: Pediatric Drugs. (no pagination), 2019. Date of Publication: 2019.; 2019.	Studien Design
33	Stevenson DA, Schill L, Schoyer L, Andresen BS, Bakker A, Bayrak-Toydemir P, et al. The Fourth International Symposium on Genetic Disorders of the Ras/MAPK pathway: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (8) (pp 1959-1966), 2016. Date of Publication: 01 Aug 2016.; 2016.	Studien Design
34	Throm S. Activities of the PDCO: Pharmazeutische Industrie. 80 (1) (pp 67), 2018. Date of Publication: 2018.; 2018.	Studien Design

35	Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy: Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 29 (3) (pp 353-366), 2015. Date of Publication: 01 Jun 2015.; 2015.	Studien Design
36	Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review: International Journal of Molecular Sciences. 22 (11) (no pagination), 2021. Article Number: 5573. Date of Publication: 01 Jun 2021.; 2021.	Studien Design
37	Yap P, Savarirayan R. Emerging targeted drug therapies in skeletal dysplasias: American Journal of Medical Genetics, Part A. 170 (10) (pp 2596-2604), 2016. Date of Publication: 01 Oct 2016.; 2016.	Studien Design
Folgende Publikationen wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich um randomisierte kontrollierte Studien handelt:		
38	Polgreen L, Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, et al. A randomized controlled trial of vosoritide in children with achondroplasia: Hormone Research in Paediatrics. Conference: 2020 Annual Meeting of the Pediatric Endocrine Society, PES 2020. Fort Worth, TX United States. 93 (SUPPL 1) (pp 169-170), 2020. Date of Publication: July 2020.; 2020.	RCT
39	Savarirayan R, Irving M, Maixner W, Thompson D, Offiah AC, Connolly DJ, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery: Science progress. 104 (1) (pp 368504211003782), 2021. Date of Publication: 01 Jan 2021.; 2021.	RCT
40	Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino C, Hoover-Fong J, et al. A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Children with Achondroplasia: Journal of Bone and Mineral Research. Conference: 2020 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Virtual. 35 (SUPPL 1) (pp 18), 2020. Date of Publication: November 2020.; 2020.	RCT
41	Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial: The Lancet. 396 (10252) (pp 684-692), 2020. Date of Publication: 5 - 11 September 2020.; 2020.	RCT

Liste nach der Aktualisierungs-Suche am 28. Juni 2023

42	Anonymous. Vosoritide. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> . Mar 07 2022;79(6):410-412. doi: https://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxab475	Outcome
43	Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure–Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. Journal article. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2021.	Outcome

44	Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. Clinical Trial, Phase II Clinical Trial, Phase III Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 02 2022;61(2):263-280. doi: https://dx.doi.org/10.1007/s40262-021-01059-1	Outcome
45	Dentry T, Raj S, Savarirayan R. A pilot study investigating the health economics of achondroplasia in Australian children. Conference Abstract. <i>Twin Research and Human Genetics.</i> October 2021;24(5):322. doi: https://dx.doi.org/10.1017/thg.2021.45	Outcome
46	Desch M. Vosoritide: A C-type natriuretic peptide analog for the therapy of achondroplasia. [German]. <i>Achondroplasia. Vosoritid: Ein C-Typ-natriuretisches Peptid-Analogon zur Therapie der Achondroplasia. Arzneimitteltherapie.</i> October 2021;39(10):352-353.	Studien Design
47	Larimore K, Nguyen T, Qi Y, Jeha G, Zoog S. Vosoritide clinical study data demonstrates CXM is a superior biomarker of endochondral bone growth. Conference Abstract. <i>Hormone Research in Paediatrics.</i> 2021;94(SUPPL 1):211. doi: https://dx.doi.org/10.1159/000518849	Outcome
48	Nikam PV, Mane NS, Padole VS, et al. Review on Vosoritide: Achondroplasia. Review. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.</i> January 2023;14(1):214-217. doi: https://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.14%281%29.214-217	Studien Design
49	Prickett TCR, Espiner EA, Irving M, et al. Evidence of feedback regulation of C-type natriuretic peptide during Vosoritide therapy in Achondroplasia. Research Support, Non-U.S. Gov't. <i>Sci.</i> 12 20 2021;11(1):24278. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-03593-1	Outcome
50	Savarirayan R, Baratela W, Butt T, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Research Support, Non-U.S. Gov't. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 06 13 2022;17(1):224. doi: https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02372-z	Population
51	Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, et al. Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't. <i>Genet Med.</i> 12 2022;24(12):2444-2452. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.015	Intervention
52	Savarirayan R, Irving M, Maixner W, et al. Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery. Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. <i>Sci Prog.</i> Jan-Mar 2021;104(1):368504211003782. doi: https://dx.doi.org/10.1177/00368504211003782	Population
53	Siebenand S. Vosoritide for short stature. [German]. <i>Vosoritid bei Kleinwuchs. Pharmazeutische Zeitung.</i> 04 Nov 2021;166(44):20-21.	Studien Design

54	Zikeli S. Achondroplasia in children: Vosoritide as the first specific therapeutic agent. [German]. Achondroplasia bei Kindern: Vosoritid als erstes spezifisches Therapeutikum. Note. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten. May 2022;45(5):193-194.	Studien Design
Folgende Publikationen wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich um randomisierte kontrollierte Studien handelt:		
55	Irving M, Savarirayan R, Arundel P, et al. Associations between height and health-related quality of life (HRQoL) and functional independence in children with achondroplasia. Conference Abstract. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> . 2021;94(SUPPL 1):321. doi: https://dx.doi.org/10.1159/000518849	RCT
56	Irving M, Savarirayan R, Arundel P, et al. eP266: Associations between height and Health-Related Quality of Life (HRQoL) and functional independence in children with achondroplasia. Conference Abstract. <i>Genet Med</i> . March 2022;24(3 Supplement):S168-S169. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.301	RCT
57	Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, et al. OP021: Vosoritide for children with achondroplasia: Growth velocity and pubertal milestones. Conference Abstract. <i>Genet Med</i> . March 2022;24(3 Supplement):S352-S353. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.571	RCT
58	Polgreen LE, Irving M, Hoover-Fong J, et al. Vosoritide for Children with Achondroplasia: Growth Velocity and Pubertal Milestones. Conference Abstract. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> . July 2022;95(Supplement 1):138-140. doi: https://dx.doi.org/10.1159/000525242	RCT
59	Polgreen LE, Savarirayan R, Tofts L, et al. Persistent and stable growth promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: results from an ongoing Phase 3 extension study. Conference Abstract. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> . February 2023;96(Supplement 2):28-29. doi: https://dx.doi.org/10.1159/000529083	RCT
60	Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Persistent growth in children with achondroplasia treated with vosoritide for two years: Further evidence supporting the first precision therapy for this condition. Conference Abstract. <i>Twin Research and Human Genetics</i> . October 2021;24(5):289. doi: https://dx.doi.org/10.1017/thg.2021.44	RCT
61	Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Clinical Trial, Phase III Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. <i>Genet Med</i> . 12 2021;23(12):2443-2447. doi: https://dx.doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7	RCT

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
1	Andrew Dauber, Children's National Research Institute. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. 2023.	Population
2	Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021.	Population
3	Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021.	Population
4	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia. 2017-000701-212017.	Intervention
5	Pharmaceutical BioMarin. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers 2015 [Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01590446].	Population
6	BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers. 2012.	Population
Folgende Registereinträge wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt:		
7	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2017-002404-28.	AMICE 302
8	BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH). 2022.	ClinicalTrials 202
9	BioMarin Pharmaceutical. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia. 2017.	ClinicalTrials 205
10	BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2024.	ClinicalTrials 302
11	BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2026.	ClinicalTrials 208
12	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2017-002404-28 2018.	EUCTR 302
13	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2013-004137-32 2014.	EUCTR 202
14	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-004004-30.	EUCTR 205

15	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2018-004364-66 2019.	EUCTR 208
16	Pharmaceutical BioMarin. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia 2020 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02055157].	ICTRP 202
17	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 open-label long-term study of BMN 111 in children with Achondroplasia. EUCTR2018-004364-66-GB </TrialID>2019.	ICTRP 208
18	Pharmaceutical BioMarin. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424018].	ICTRP 302
19	Pharmaceutical BioMarin. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989947].	ICTRP 208

Liste nach der Aktualisierungs-Suche am 28. Juni 2023

20	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months. 2016-003826-18 2018.	Duplikat
21	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 open-label long-term study of BMN 111 in children with Achondroplasia. EUCTR2018-004364-66-GB </TrialID>2019.	Duplikat
22	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-003836-11-GB 2017.	Duplikat
23	BioMarin Pharmaceutical Inc. A randomized, controlled, open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicom. 2020-001055-40-GB 2020.	Duplikat
24	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2017-002404-28-GB 2018.	Duplikat
25	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2013-004137-32-GB 2014.	Duplikat
26	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia. 2017-000701-21 2021.	Duplikat
27	Institute ADCsNR. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. Interventional. Updated December 15. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04219007	Duplikat
28	Institute RKSCsNR. Vosoritide for Short Stature in Turner Syndrome. Interventional. Updated May 8. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05849389	Duplikat
29	Ltd.) BPIIHC. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184167	Duplikat
30	Oakland UBCsH. Safety and Efficacy of Voxzogo for Growth Deficits in MPS IVA and VI. Interventional. Updated June 23. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05845749	Duplikat

31	Pharmaceutical B. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers. Interventional. Updated June 11. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01590446	Duplikat
32	Pharmaceutical B. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated January 15. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02055157	Duplikat
33	Pharmaceutical B. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated December 12. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03989947	Duplikat
34	Pharmaceutical B. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia. Interventional. Updated December 19. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03583697	Duplikat
35	Pharmaceutical B. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated March 2. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03197766	Duplikat
17	Pharmaceutical B. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH). Interventional. Updated December 12. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02724228	Duplikat
36	Pharmaceutical B. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia. Interventional. Updated December 22. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04554940	Duplikat
37	Pharmaceutical B. Bioequivalence Study to Compare Two Injection Devices for BMN 111 in Healthy Participants. Interventional. Updated April 14. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05813314	Duplikat
38	Pharmaceutical B. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated June 15. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03424018	Duplikat

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
1	Andrew Dauber, Children's National Research Institute. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. 2023.	Population
2	Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021.	Population
3	Dauber Andrew. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. NCT04219007 </TrialID>2021.	Population
4	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia. 2017-000701-212017.	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

5	Pharmaceutical BioMarin. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers 2015 [Available from: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01590446 .	Population
6	BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers. 2012.	Population
Folgende Registereinträge wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich um randomisierte kontrollierte Studien handelt:		
7	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-003836-11.	AMICE 301
8	BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2019.	ClinicalTrials 301
9	BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia. 2022.	ClinicalTrials 206
10	BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia. 2026.	ClinicalTrials 209
11	BioMarin Pharmaceutical Inc. A randomized, controlled, open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicom. 2020-001055-40 2020.	EUCTR 209
12	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-003836-11 2017.	EUCTR 301
13	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months. 2016-003826-18 2018.	EUCTR 206
14	Pharmaceutical BioMarin. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia 2020 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03197766 .	ICTRP 301
15	BioMarin Pharmaceutical Inc.(ICCC:EPS International Holdings Co Ltd.). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. JPRN-JapicCTI-184167 </TrialID>2021.	ICTRP 301
16	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003836-11 .	ICTRP 301
17	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003826-18 .	ICTRP 206
18	BioMarin Pharmaceutical Inc. Open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia 2020 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001055-40 .	ICTRP 209
19	Pharmaceutical BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia 2021 [Available from https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03583697]	ICTRP 206
20	Pharmaceutical BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554940 .	ICTRP 209

Liste nach der Aktualisierungs-Suche am 28. Juni 2023

21	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 open-label long-term study of BMN 111 in children with Achondroplasia. EUCTR2018-004364-66-GB </TrialID>2019.	Duplikat
22	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2015-003836-11-GB 2017.	Duplikat
23	BioMarin Pharmaceutical Inc. A randomized, controlled, open-label clinical trial with an open-label extension to investigate the safety of BMN 111 in infants and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicom. 2020-001055-40-GB 2020.	Duplikat
24	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2017-002404-28-GB 2018.	Duplikat
25	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia. 2013-004137-32-GB 2014.	Duplikat
26	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients with Achondroplasia. 2017-000701-21 2021.	Duplikat
27	Institute ADCsNR. Vosoritide for Selected Genetic Causes of Short Stature. Interventional. Updated December 15. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04219007	Duplikat
28	Institute RKSCsNR. Vosoritide for Short Stature in Turner Syndrome. Interventional. Updated May 8. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05849389	Duplikat
29	Ltd.) BPIIEIHC. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184167	Duplikat
30	Oakland UBCsH. Safety and Efficacy of Voxzogo for Growth Deficits in MPS IVA and VI. Interventional. Updated June 23. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05845749	Duplikat
31	Pharmaceutical B. A Study to Evaluate Safety and Tolerability of BMN 111 Administered to Healthy Adult Volunteers. Interventional. Updated June 11. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01590446	Duplikat
32	Pharmaceutical B. A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated January 15. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02055157	Duplikat
33	Pharmaceutical B. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated December 12. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03989947	Duplikat
34	Pharmaceutical B. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia. Interventional. Updated December 19. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03583697	Duplikat
35	Pharmaceutical B. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated March 2. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03197766	Duplikat
36	Pharmaceutical B. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH). Interventional. Updated December 12. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02724228	Duplikat
37	Pharmaceutical B. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia. Interventional. Updated December 22. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04554940	Duplikat

38	Pharmaceutical B. Bioequivalence Study to Compare Two Injection Devices for BMN 111 in Healthy Participants. Interventional. Updated April 14. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05813314	Duplikat
39	Pharmaceutical B. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Interventional. Updated June 15. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03424018	Duplikat
Folgende Registereinträge wurden in diesem Kapitel nicht berücksichtigt, da es sich um randomisierte kontrollierte Studien handelt:		
40	BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months. 2016-003826-18 2018.	EUCTR 206
41	BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2019.	ClinicalTrials 301

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie BMN 111-301

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-301 (NCT03197766, EudraCT 2015-003836-11)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan injiziertem Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern mit ACH, insbesondere die Beurteilung der AGV sowie weiteren Zielkriterien, nach 52 Wochen Behandlung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie BMN 111-301 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie bei der die Probanden nach dem Zufallsprinzip 1:1 entweder Vosoritid oder Placebo erhielten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab insgesamt 4 Protokolländerungen.</p> <p><u>Protokolländerung 1, 28. November 2016</u></p> <p>Ergänzung des Abschnitts 9.3.3 bezüglich Geburtenkontrolle während und nach Studienteilnahme</p> <p><u>Protokolländerung 2, 27. April 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Obere Grenze der Altersspanne von weniger als 15 Jahren auf weniger als 18 Jahre erhöht. - Die Stratifizierung/Randomisierung erfolgt nun nach Tanner-Stadium und nicht mehr nach Altersgruppe. - Das Kriterium für den Ausschluss von Probanden von der Behandlung oder Beurteilung, "Proband hat nach Einschätzung des Prüfarztes fast die Größe eines Erwachsenen erreicht", wurde überarbeitet, um spezifischer zu sein. - Die Sprache der ISR-Fotos wurde überarbeitet. - Einschlusskriterium Nr. 1 bezüglich der informierten Einwilligung wurde überarbeitet, um anzugeben, dass Probanden, die während der Studie das 18. Lebensjahr erreichen, gebeten werden, ihre eigene schriftliche Einwilligung zu geben. - Einschlusskriterium #4 wurde überarbeitet, um die Voraussetzungen für den Eintritt in die Studie BMN 111-301 von BMN 111-901 zu präzisieren. - Neuer Abschnitt, Prozeduren aufgrund von ACH hinzugefügt. - Schwangerschaftstests, Formulierung hinzugefügt, die besagt, dass das Anfangsdatum der Menstruation erfasst wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Neuer Abschnitt, Ereignisse von besonderem Interesse, hinzugefügt. - Statistische Methoden und Bestimmung des Stichprobenumfangs, wurde grundlegend überarbeitet. <u>Protokolländerung 3, 05. Januar 2018</u> - Die Bewertung der Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels im Vergleich zu Baseline wurde von den explorativen zu den sekundären Zielen verschoben. - Ausschlusskriterium Nr. 6 überarbeitet, um den Nachweis einer verringerten Wachstumsgeschwindigkeit (AGV < 1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten einzuschließen. - Ausschlusskriterium Nr. 15 wurde dahingehend überarbeitet, dass Probanden mit vorangegangenen knochenbezogenen Operationen teilnehmen können, wenn die Operation mindestens 6 Monate vor dem Screening statt 12 Monate zurückliegt, ausgenommen Zahnextraktionen. - Speichelcortisol, Serumprolaktin, FSH/LH und kognitive Bewertung mit dem CBCL als Sicherheitsbewertungen hinzugefügt. - Verwendung von Verhütungsmitteln während und nach der Studienteilnahme, rein gestagene hormonelle Verhütungsmittel wurden entfernt. - DXA-Scans umfassen nicht mehr Scans der Tibia. - Klinische Beurteilung der Hüfte, Anforderung, dass diese von einem Arzt, d.h. dem Prüfarzt oder Sub-Prüfer, durchgeführt werden muss, geändert in Beurteilung durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft. <u>Protokolländerung 4, 01. Februar 2019</u> - Die folgenden explorativen Ziele wurden in die sekundären Ziele verschoben: a. Veränderung der Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten im Vergleich zu Baseline. b. Wirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-pathologie durch Röntgen und DXa. c. Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der funktionellen Unabhängigkeit. - Empfängnisverhütung in den Einschlusskriterien und Geburtenkontrolle während und nach der Studie aktualisiert. - Dauer der Studienteilnahme aktualisiert, um eine 4-wöchige Sicherheitsbeobachtung nach Woche 52 zu berücksichtigen. - Primäre und sekundäre Wirksamkeitsvariablen getrennt, so dass neue sekundäre Variablen einbezogen werden. - Ersetzt "18 Jahre alt" durch "Volljährigkeit".

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Eingefügt "In Japan wurde die Rekrutierung der Probanden anfangs gestaffelt, mit einem Zeitfenster von mindestens 2 Wochen zwischen den ersten 4 rekrutierten Probanden".
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u>, die alle erfüllt sein mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eltern oder Erziehungsberechtigte sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch minderjährige Teilnehmer sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen (falls von den örtlichen Bestimmungen oder dem IRB/IEC/REB gefordert), nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Teilnehmer, die die Volljährigkeit während der Studie erreichten, wurden um ihre eigene schriftliche Einwilligung gebeten - 5 bis <18 Jahre alt bei Studieneintritt - ACH, klinisch belegt und bestätigt durch einen Gentest - mindestens 6-monatige Wachstumsbeurteilung vor Studienbeginn, einschließlich der Stehhöhe und derzeit aktive Teilnahme in Studie BMN 111-901 - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt waren oder mit der Menstruation begonnen hatten, mussten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening-Besuch vorlegen und bereit sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft, während der Teilnahme an der Studie eine Empfängnisverhütung gemäß Protokoll zu verwenden - Gehfähig und in der Lage, ohne Hilfe zu stehen - Willens und in der Lage, alle Studienverfahren durchzuführen - Betreuungspersonen sind bereit, täglich Injektionen zu verabreichen und das erforderliche Training zu absolvieren <p><u>Ausschlusskriterien</u> (bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war eine Teilnahme nicht möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypochondroplasie oder eine andere Erkrankung der Kleinwüchsigkeit als ACH (z.B. Trisomie 21, Pseudoachondroplasie). - eine der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose oder Hyperthyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Autoimmun-entzündliche Erkrankung (einschließlich Zöliakie, Lupus (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie und andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Entzündliche Darmerkrankungen • Autonome Neuropathie <p>- Vorgeschichte mit einer der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz, definiert als Serumkreatinin >2 mg/dL • Chronische Anämie. • Systolischer Blutdruck (SBP) <70 mmHg an Baseline oder wiederkehrende symptomatische Hypotonie (definiert als Episoden mit niedrigem Blutdruck, die im Allgemeinen begleitet sind von Symptomen wie Schwindel, Ohnmacht) oder wiederholte symptomatische orthostatische Hypotonie • Herz- oder Gefäßerkrankungen, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzfunktionsstörung (abnormales Echokardiogramm einschließlich abnormal erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse) beim Screening-Besuch ○ Hypertrophe Kardiomyopathie ○ Pulmonale Hypertonie ○ Kongenitale Herzerkrankung ○ Zerebrovaskuläre Erkrankung ○ Aorteninsuffizienz oder andere klinisch signifikante Herzklappenfehlfunktion ○ Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Arrhythmien <p>- klinisch signifikanter Befund oder eine Arrhythmie auf dem Screening-EKG, die auf abnorme Herzfunktion oder Reizleitung oder Fridericias korrigiertes QT-Intervall (QTc-F) >450 msec. hindeuteten</p> <p>- instabiler Zustand, der wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff während der Studie erfordert (einschließlich fortschreitender zervikaler medullärer Kompression oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe</p> <p>- Nachweis einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit (AGV <1,5 cm/Jahr), beurteilt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten oder eines Wachstumsplattenschlusses (proximale Tibia, distales Femur) durch bilaterale Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten, einschließlich anterior-posteriorer (AP) und seitlicher Ansichten</p> <p>- Dokumentierter Vitamin-D-Mangel (Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D im Blut D <12 ng/mL oder <30 nmol/L)</p> <p>- Erforderlicher Einsatz eines Prüfpräparates vor Abschluss des Studienzeitraums</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät in der Prüfphase innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening-Besuch erhalten - Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät in der Prüfphase zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs zu irgendeinem Zeitpunkt verwendet, einschließlich Vosoritid - Aktuelle chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, Angiotensin-Converting Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, Diuretika, Betablocker, Kalzium-Kanal-Blocker, Herzglykoside, systemische Anticholinergika, Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten, Medikamente, die die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Medikamente, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können - Behandlung mit Wachstumshormon, insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 oder anabolen Steroiden in den letzten 6 Monaten oder Behandlung von mehr als 6 Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt - Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel) in den vorangegangenen 12 Monaten - Geplante oder erwartete gliedmaßenverlängernde Operationen während des Studienzeitraums. Probanden mit vorangegangener gliedmaßenverlängernder Operation konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn die Operation mindestens 18 Monate vor dem Screening stattgefunden hat und die Heilung vollständig und ohne Folgeerscheinungen war - Geplante oder erwartete knochenchirurgische Eingriffe (d.h. Eingriffe mit Disruption der Knochenrinde, ausgenommen Zahnextraktion), während des Studienzeitraums. Probanden mit vorherigen chirurgischen Eingriffen am Knochen konnten an der Studie teilnehmen, wenn der Eingriff mindestens 6 Monate vor dem Screening stattfand und die Heilung ohne Folgeerscheinungen abgeschlossen war. - Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb 6 Monate vor dem Screening - Zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs schwanger oder stillend oder mit der Absicht, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie schwanger zu werden (selbst oder Partnerin) - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bei mindestens 3 × obere Grenze der Norm (ULN) oder Gesamtbilirubin mindestens 2 ×

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ULN (außer bei bekannter Anamnese der Gilbert-Krankheit)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorgeschichte einer schweren, unbehandelten Schlafapnoe - Neueinleitung einer Schlafapnoe-Behandlung (z.B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck oder schlafapnoemildernde Operation) in den letzten 2 Monaten vor dem Screening - Aktuelle Malignität, Malignität in der Vorgeschichte oder derzeitige Abklärung eines Verdachts auf eine bösartige Erkrankung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vosoritid oder seine Hilfsstoffe - Vorgeschichte einer Hüftoperationen oder Hüftdysplasie, die für ACH-Patienten untypisch ist - klinisch signifikante Hüftverletzung in den letzten 30 Tagen vor dem Screening - Anamnese von Epiphysenlösung des Femurkopfs (SCFE) oder avaskulärer Nekrose des Femurkopfes - nicht in der Lage, in Bauchlage flach zu liegen (für die Hüftuntersuchung erforderlich) - Abnorme Befunde bei der klinischen Basisuntersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden - Gleichzeitige Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Unbedenklichkeitsprüfungen, aus welchem Grund auch immer, beeinträchtigen würden - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc</p> <p>24 Studienzentren in sieben Ländern (Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich), mit einer Obergrenze von 11 Probanden pro Zentrum.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Probanden erhielten entweder einmal täglich eine subkutane Injektion Vosoritid 15,0 µg/kg oder Placebo über einen 52-wöchigen Behandlungszeitraum, mit einer Rotation der Injektionsstelle alle 7 Tage.</p> <p>Vosoritid oder Placebo wurden anfänglich von Mitarbeitern in der Klinik vor Ort verabreicht. Bei guter Verträglichkeit und Erfüllung bestimmter Kriterien, erfolgte die Verabreichung durch die Betreuungsperson zu Hause, oder, wenn die Betreuungsperson nicht in der Lage oder nicht verfügbar war, durch einen häuslichen Pflegedienst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Mit den folgenden Zielkriterien wird jeweils die mit Vosoritid behandelte Gruppe gegenüber den Kontrollpersonen in der Placebogruppe verglichen:</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung der AGV in Woche 52 im Vergleich zu Baseline</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung des z-Scores für die Körpergröße in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. - Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment nach 52 Wochen im Vergleich zu Baseline. - Veränderung des Körperproportionsverhältnisses der Extremitäten im Vergleich zu Baseline (Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis der Länge des Oberschenkels zur Länge des Knies bis zur Ferse, Verhältnis Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge, Verhältnis zwischen Armlänge und Stehhöhe). - Knochenmorphologie/pathologie durch Röntgenaufnahmen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) (Knochenalter, z-Score für Knochenalter, Knochendichte (BMD), z-Score für Knochendichte, Knochenmineralmasse (BMC)). - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), gemessen mit den Fragebögen Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY[®]) und dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL[™]). - Funktionelle Unabhängigkeit, gemessen mit dem Functional Independence Measure (WeeFIM[®]) (vom Arzt berichtet). - Sicherheit und Verträglichkeit - Pharmakokinetik von Vosoritid. - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen (Anti-Vosoritid Gesamt-Antikörper (TAb), Antikörper Kreuzreaktivität mit endogenem CNP, ANP, und BNP (TAb), neutralisierende Antikörper (NAb)). - Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels im Vergleich zu Baseline. <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung von Schlafstudienresultaten mittels Polysomnographie bei einer Untergruppe von Probanden (Vorhandensein und Schweregrad einer schlafbezogenen Atmungsstörung über Nacht durch Messung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Blutsauerstoffsättigung, Pulsfrequenz und Atemfluss (optional).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biomarker der Vosoritid-Aktivität. - Genomische Biomarker
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Protokolländerung 3, 05. Januar 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber Baseline wurde von den explorativen Zielkriterien zu den sekundären Zielen verschoben - Speichelcortisol, Serumprolaktin, FSH/LH und kognitive Beurteilung (mit CBCL) als zusätzliche Sicherheitsvariable ergänzt <p>Begründung: Hinzugefügt, um mögliche Auswirkungen von Vosoritid auf die Aktivierung der HPA-Achse zu beurteilen und um mögliche angstbedingte unerwünschte Ereignisse zu überwachen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinische Bewertung der Hüfte, Anforderung, von einem Arzt (Prüfarzt oder Unterprüfarzt) ausgefüllt zu werden wurde in eine Bewertung durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft geändert <p>Begründung: Damit andere entsprechend qualifizierte Fachkräfte des Gesundheitswesens (z. B. Physiotherapeuten, die diese Untersuchungen regelmäßig in der Klinik durchführen) die Beurteilung durchführen können.</p> <p><u>Protokolländerung 4, 01. Februar 2019</u></p> <p>Die folgenden explorativen Zielkriterien wurden zu den sekundären Zielen verschoben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten im Vergleich zu Baseline [§8.0, Synopsis, und zusätzliche entsprechende Abschnitte]. - Knochenmorphologie/-pathologie durch Röntgenaufnahmen und duale Röntgenabsorptiometrie (DXA) [§8.0 und zusätzliche entsprechende Abschnitte]. - Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und der funktionellen Unabhängigkeit, gemessen mit Lebensqualitätsfragebögen [§8.0 und weitere geeignete Abschnitte]. <p>Begründung: Aufgrund der Bedeutung von klinischen, morbiden und HRQoL-Ergebnissen bei ACH wurden alle klinischen Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von explorativ auf sekundär verschoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer der Probandenteilnahme auf 4-wöchige Sicherheitsnachuntersuchung nach Woche 52 verlängert. <p>Begründung: Die Nachbeobachtung nach der Studie wurde verlängert, um einen ausreichenden Zeitablauf bis zur endgültigen Sicherheitsnachbeobachtung zu gewährleisten,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		so dass potenziell arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse bereits aufgetreten sein sollten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mindestens 110 Probanden mit ACH sollten rekrutiert werden. Mit 55 geplanten Probanden in jeder der beiden randomisierten Gruppen (eine Vosoritid-Gruppe und eine Placebogruppe) beträgt die Power, um einen Unterschied von 1,75 cm/Jahr zwischen der Vosoritid-Gruppe und der Placebo-Gruppe in der Veränderung der AGV nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zu erkennen, ungefähr 90 %, unter der Annahme, dass die gepoolte Standardabweichung der Veränderung der AGV im Vergleich zu Baseline 2,80 beträgt, unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Die Powerberechnung basiert auf den Daten der Studie BMN 111-202 (eine offene Phase-2-Dosis-Eskalationsstudie mit sequenzieller Kohorte) und der Studie BMN 111-901 (eine Studie zum natürlichen Verlauf bei pädiatrischen Probanden mit ACH).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine formalen Zwischenanalysen geplant. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: - Nachweis von sowohl (1) Wachstumsplattenfusion (beurteilt durch Röntgenaufnahmen des distalen Femurs und proximaler Tibia) als auch (2) verminderter AGV (AGV <1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. - Schwerwiegendes oder intolerables unerwünschtes Ereignis - Medikation oder ein medizinisches Verfahren erforderlich, die/das durch den Prüfplan verboten ist. - Protokollverletzung durch Studienteilnehmer, Schwangerschaft oder zur Nachuntersuchung verloren
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungsschema unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (Interactive Web/Voice Response System, IXRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Zuteilung in die zwei Behandlungsgruppen erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (etwa 50% pro Geschlecht, bis max. 55%) und Tanner-Stadium (Tanner-Stadium 1 oder Tanner-Stadium >1 (nicht mehr als 20%)). Für die sieben japanischen Teilnehmer wurde eine separate Randomisierung durchgeführt, um sicherzustellen, dass die japanischen Teilnehmer über die Behandlungsarme hinweg ausgeglichen waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>SAS Version 9.3 wurde verwendet, um die Randomisierungsliste mit Blockgröße 4 zu erstellen, die in jeder Schicht angewendet wurde.</p> <p>Um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern zu erreichen, wurden etwa 50 % jedes Geschlechts rekrutiert, wobei keines der beiden Geschlechter 55 % überschreiten soll. In Japan erfolgte die Rekrutierung der Probanden anfangs gestaffelt, mit einem Zeitfenster von mindestens zwei Wochen zwischen den ersten vier Probanden.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (Interactive Web/Voice Response System, IXRS) durchgeführt. Dadurch waren Probanden, Prüfarzte, Betreuer, die Injektionen verabreichten, und Gutachter, die Ergebnisdaten analysierten, für die Gruppenzuordnung maskiert. Die Randomisierungsliste wurde von der BioMarin Biometrics-Gruppe erst nach der endgültigen Datenbanksperre empfangen.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Ein unabhängiger Drittanbieter entwickelte den Randomisierungsplan, so dass BioMarin und das Personal vor Ort hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet blieben.</p> <p>Der Prüfarzt kontaktierte das zentrale Randomisierungssystem (Interactive Web/Voice Response System, IXRS), um einen Code für den Probanden zu erhalten, sobald dessen Eignung zur Teilnahme an der Studie festgestellt wurde.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Doppelte Verblindung</p> <p>Verblindung von Probanden, Prüfer, Monitor, Datenanalyst</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p><u>Vosoritid</u>: Lösung zur Injektion. Die Probanden erhielten 52 Wochen lang einmal täglich eine subkutane Injektion von 15 µg/kg Vosoritid</p> <p><u>Placebo</u>: Lösung zur Injektion. Die Probanden erhielten 52 Wochen lang einmal täglich eine subkutane Injektion von Placebo</p> <p>Beides war verfügbar als lyophilisiertes, konservierungsmittelfreies, weißes bis gelbes Pulver zur Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke (WFI) und damit im Aussehen vergleichbar, auf dieselbe</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weise rekonstituiert und mit Ausnahme von Vosoritid dieselben Bestandteile enthaltend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u></p> <p>Die Veränderung der AGV wurde für jeden Probanden als Differenz zwischen der AGV in Woche 52 und Baseline ermittelt und dann nach Behandlungsgruppe (Vosoritid oder Placebo) zusammengefasst und als Differenz der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen angegeben</p> <p>Baseline AGV wurde in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 ermittelt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe mindestens 6 Monate vor der Einschreibung in Studie BMN 111-301.</p> <p>Die individuellen Patientendaten für die 121 randomisierten Patienten wurden dann in einem ANCOVA-Modell ausgewertet</p> <p>Die folgende primäre Hypothese wurde getestet (zweiseitiger Test):</p> <p>Nullhypothese: Differenz der mittleren AGV-Änderung im Vergleich zu Baseline in Woche 52 zwischen Vosoritid-Gruppe und der Placebo-Gruppe = 0</p> <p>Alternativhypothese: Differenz der mittleren AGV-Änderung im Vergleich zu Baseline in Woche 52 zwischen Vosoritid-Gruppe und der Placebo-Gruppe \neq 0</p> <p>Die gesamte Typ-I-Fehlerrate für das Testen des primären und wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkte unter Verwendung eines ANCOVA-Modells wurde auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 mittels eines 3-stufigen seriellen Gatekeeping-Mehrfachvergleichs-Verfahren (MCP) kontrolliert. Demnach wurde nur dann zum nächsten Schritt übergegangen, wenn die Nullhypothesen innerhalb eines Schritts und des/der vorherigen Schritts/Schritte alle auf dem Signifikanzniveau 0,05 zugunsten von Vosoritid verworfen wurden. Wenn eine Nullhypothese innerhalb eines Schrittes nicht abgelehnt wurde oder abgelehnt wurde, aber nicht zugunsten von Vosoritid verworfen wurde, wurden die Hypothesentests aller nachfolgenden Schritte als nicht als bestätigend angesehen.</p> <p>Alle Hypothesentests waren zweiseitig. Die Modelle, die die den Behandlungsunterschied testeten, enthielten immer die folgenden Baseline-Kovariaten: Strata (männliches Tanner-Stadium I, weibliches Tanner-Stadium I, männliches Tanner-Stadium >I, weibliches Tanner-Stadium >I); Alter, AGV und z-Score für Körpergröße.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Daten:</u></p> <p>Für die primäre Endpunktanalyse sollte ein multiples Imputationsverfahren (PROC MI) verwendet werden, um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fehlende Daten zu berücksichtigen. Für den Fall, dass nicht genügend Daten für die Anwendung dieses Verfahrens zur Verfügung stehen, sollte ein alternativer Ansatz verwendet werden, indem die AGV an Baseline auf die letzte verfügbare Größenmessung angewendet wird. Da es nur zwei Patienten mit fehlenden Daten gab, wurde dieser Ansatz daher für die primäre Endpunktanalyse verwendet.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u></p> <p>Konfirmatorische statistische Tests mit Kontrolle für die Fehlerrate vom Typ I wurden nur für die primäre Analyse und zwei wichtige sekundäre Endpunkte (z-Score für Körpergröße, Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment) durchgeführt. Über diese Analysen hinaus gab es keine Kontrolle für Multiplizität.</p> <p>Es wurden nicht-konfirmatorische statistische Tests für die Wachstumsmaße und Körperproportionsverhältnis-Endpunkte durchgeführt, indem das ANCOVA-Modell der primären Analyse angewendet wurde. Baseline des betrachteten Endpunktes wurde jeweils als zusätzliche Kovariate mit einbezogen. Mit Ausnahme der Sitzhöhe und der Stehhöhe wurden keine fehlenden Werte aus Woche 52 imputiert.</p> <p><u>Sicherheit/Verträglichkeit:</u></p> <p>Deskriptive Statistik</p> <p>Für alle unerwünschten Ereignisse Erhebung der Inzidenz, des Schweregrads (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4), und eines potenziellen Zusammenhangs mit der Studienmedikation</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22 kodiert und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt.</p> <p><u>Analysen-Datensätze:</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> nach dem Intention-to-treat-Prinzip definiert und umfasste alle randomisierten Probanden. Das FAS wurde zur Darstellung der Baseline-Charakteristika und der Wirksamkeitsdaten nach randomisierter Behandlungsgruppe verwendet. Alle Auflistungen, mit Ausnahme von Screening-Ausfällen, wurden im FAS erstellt.</p> <p><u>Per-Protocol Set:</u> Untergruppe der FAS-Population, die mit dem Protokoll konform war (bestimmt in Übereinstimmung mit der ICH E9-Richtlinie)</p> <p><u>Sicherheits-Population:</u> Untergruppe der FAS-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: -Geschlecht (männlich/weiblich) -Alter bei Studienbeginn (≥ 5 bis < 8 , ≥ 8 bis < 11 , ≥ 11 bis < 15 , ≥ 15 bis < 18 Jahre) -Tanner Stadium bei Studienbeginn (I, $> I$) -Stratum (Männlich Tanner Stadium I, weiblich Tanner Stadium I, männlich Tanner Stadium $> I$, weiblich Tanner Stadium $> I$) - z-Score für Körpergröße bei Studienbeginn (≤ -6 , > -6 bis ≤ -5 , > -5 bis ≤ -4 , > -4) -AGV bei Studienbeginn (≤ 3.5 cm/Jahr, > 3.5 bis ≤ 4.5 cm/Jahr, ≥ 4.5 cm/Jahr)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 121 Patienten randomisiert b) Vosoritid-Gruppe: 60 Patienten Placebo-Gruppe: 61 Patienten c) Full analysis set: Vosoritid-Gruppe: 60 Patienten Placebo-Gruppe: 61 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vosoritid-Gruppe: 2 Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen. (n=1 nach 2 Tagen aufgrund von Schmerzen bei der Injektion, n=1 nach 6 Tagen aufgrund von Angst vor Nadeln) Placebo-Gruppe: 0 Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Einschluss: 12. Dez 2016 Letzte Visite letzte Testperson: 30.Okt.2019 Datenbankschluss: 5. Dez 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplant abgeschlossen. Alle 119 Studienteilnehmer werden in die Erweiterungsstudie BMN 111-302 aufgenommen und mit Vosoritid behandelt, bis die Patienten die endgültige Erwachsenengröße erreichen.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020; Datenschnitt: 05. Dezember 2019		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

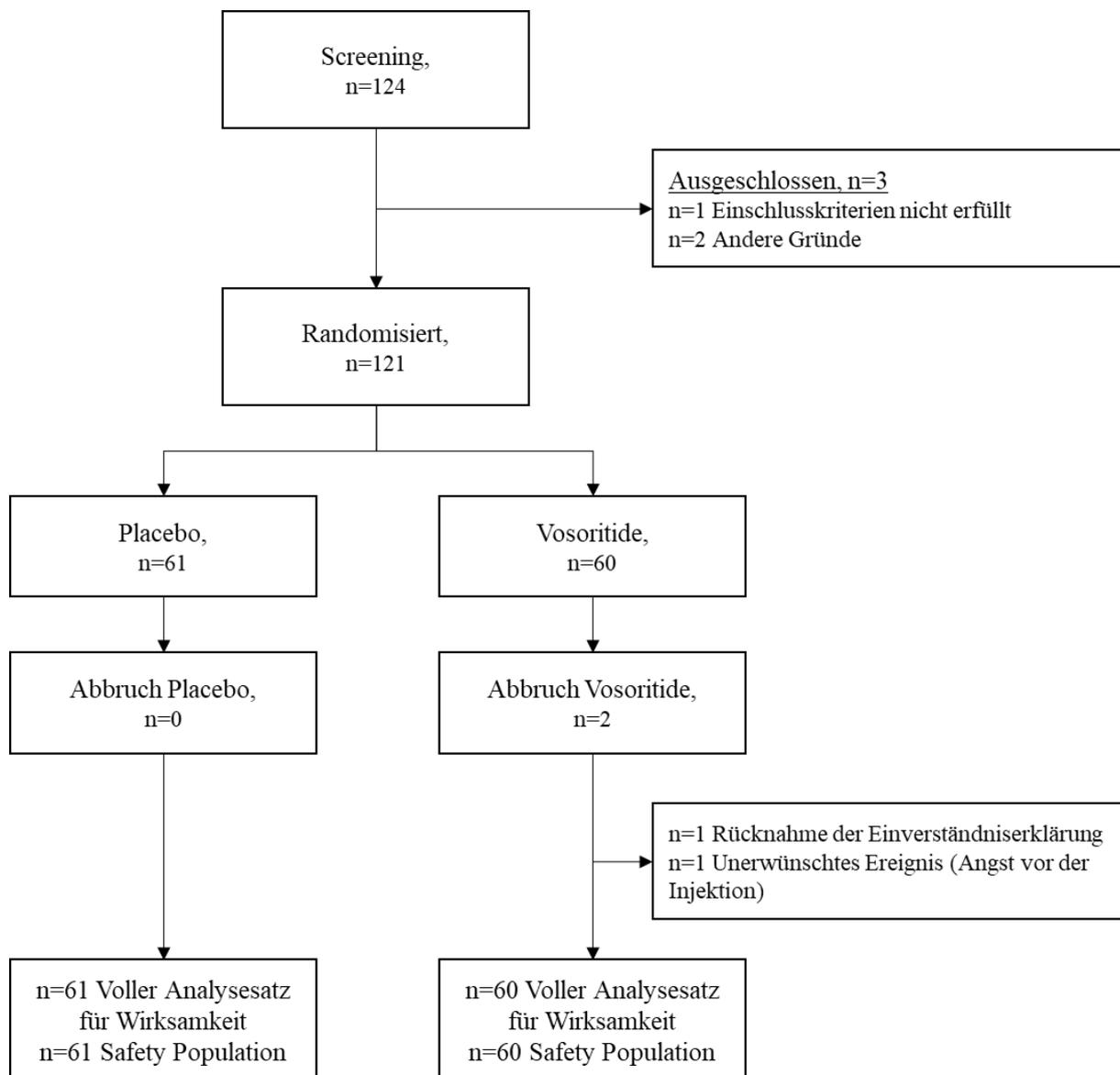


Abbildung 4-49: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-301

Quelle: CSR BMN 111-301 vom 21. April 2020;

Studie BMN 111-302

Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-302 (NCT03424018, EudraCT 2017-002404-28)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie BMN 111-302 ist eine laufende multizentrische Phase-3-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Vosoritid-Behandlung in Bezug auf Wachstum bei Kindern mit ACH, die die Studie BMN 111-301 abgeschlossen hatten.</p> <p>Insbesondere erlaubt diese Studie eine Bewertung der Auswirkungen einer fortgesetzten Vosoritid-Behandlung über 12 Monate hinaus bei jenen Probanden, die zuvor Vosoritid in Studie BMN 111-301 erhalten haben, und eine Bewertung des anfänglichen Ansprechens auf die Behandlung mit Vosoritid bei denjenigen, die von Placebo in der Studie BMN 111-301 umgestellt wurden.</p> <p>Diese Langzeitstudie wird auch Daten darüber liefern, ob die Behandlung mit Vosoritid von Kindern mit ACH zu einem pubertären Wachstumsschub führt, der bei dieser Erkrankung anscheinend nicht auftritt, und die Möglichkeit bieten, etwaige mit der Langzeittherapie verbundenen Risiken zu erkennen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Eine offene Phase 3-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Kindern mit ACH.</p> <p>Probanden die ein Jahr mit Vosoritid oder Placebo in der Studie BMN 111-301 behandelt wurden, wurden in die Verlängerungsstudie BMN 111-302 aufgenommen. Sie erhalten 15 µg/kg Vosoritid täglich.</p> <p>Die Studienteilnahme dauert entweder bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH, near-final adult height), definiert als Nachweis des Wachstumsplattenschlusses und <1,5 cm/Jahr AGV oder 5 Jahre, wenn NFAH vor Ende des 5-Jahres-Zeitraums auftritt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es fünf Änderungen des Studienprotokolls (Finalisiert am 10. August 2017).</p> <p><u>Protokolländerung 1, 25. April 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Bewertung der Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber Baseline wurde von den explorativen zu den sekundären Zielkriterien verschoben, in Übereinstimmung mit der Studie BMN 111-301. - Hinzufügen von Kriterien für die Auslösung einer DMC (Data Monitoring Committee) -Überprüfung. Eine DMC-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überprüfung findet statt, wenn ein Proband eine AGV von < 3,5 cm/Jahr aufweist, gemessen über zwei separate und aufeinanderfolgende 6-Monats-Zeiträume, um sicherzustellen, dass Patienten, die nicht mehr von dem Medikament profitieren, so früh wie möglich identifiziert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Speichelcortisol, Serumprolaktin, FSH/LH-Spiegel und eine kognitive Beurteilung mit der Child Behavioral Checklist (CBCL) wurden als Sicherheitsbeurteilungen hinzugefügt, um mögliche Auswirkungen von Vosoritid auf die Aktivierung der HPA-Achse zu beurteilen und die CBCL zur Überwachung möglicher angstbedingter unerwünschter Ereignisse. - Zusätzliche Schilddrüsenfunktionsmessungen werden bei Probanden erhoben, die die Behandlung abgebrochen haben und noch nicht die nahezu endgültige Erwachsenenengröße erreicht haben (Studienende/ETV) und bei Probanden, die die nahezu endgültige Erwachsenenengröße erreicht haben (NFAH; alle 52 Wochen und in Woche 260). Hinzugefügt, um mögliche Effekte von Vosoritid auf die Aktivierung der HPA-Achse zu beurteilen. - Für Probanden, die die Studie abbrechen und noch nicht die nahezu endgültige Erwachsenenengröße erreicht haben, wurden Verfahren für einen Besuch am Ende der Studie/vorzeitiger Abbruchbesuch hinzugefügt. Für Probanden, die die Studie abbrechen und die NFAH erreicht haben, wurden Verfahren für einen Besuch in Woche 260 hinzugefügt. Es wurden Verfahren für den 52-Wochen-Zeitpunkt hinzugefügt. Probanden, die die Therapie vor Erreichen der endgültigen Erwachsenenengröße abbrechen, werden gebeten, die Studie fortzusetzen und sich bis zum Ende des 5-Jahres-Zeitraums des Studienprotokolls allen Studienuntersuchungen zu unterziehen. Am Ende der 5-Jahres-Periode werden die Probanden einer End-of-Study-Visite unterzogen. Sollten sich die Probanden entscheiden, die Therapie abzubrechen und nicht mit dem Studienprotokoll fortzufahren, werden sie gebeten, sich einem vorzeitigen Abbruchbesuch zu unterziehen. - Die Untersuchungen für DXA (Dual-Röntgen-Absorptiometrie), Röntgenaufnahmen der linken Hand und des Handgelenks sowie bilaterale Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten wurden überarbeitet und finden nun alle 52 Wochen statt alle 6 Monate statt. <p>Es ist nicht zu erwarten, dass sich das Erscheinungsbild der DXA und der Epiphysen (sowohl der Hand als auch der unteren Extremitäten) über einen Zeitraum von 6 Monaten signifikant verändert. Die Verringerung der Häufigkeit von DXA-Scans und Röntgenaufnahmen der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unteren Extremitäten wird die kumulative Strahlenbelastung reduzieren und gleichzeitig adäquate Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Veränderungen der Knochendichte, der Knochenmineralkonzentration und des Wachstumsplattenschlusses liefern. Probanden, die die endgültige Erwachsenengröße vor Ablauf der 5-Jahresfrist der Studie erreichen, werden vom Studienmedikament abgesetzt und gebeten, die Studie fortzusetzen und sich bis zum Ende der 5 Jahre dem gesamten Studienprotokoll zu unterziehen. Am Ende der 5-Jahres-Laufzeit (260 Wochen) werden sie einer abschließenden Bewertung einschließlich der Q26- und Q52-Wochen-Bewertungen unterzogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschlusskriterium Nr. 1 wurde dahingehend überarbeitet, dass Probanden nicht teilnahmeberechtigt sind, wenn sie das Studienmedikament vor Abschluss der Studie BMN 111-301 dauerhaft abgesetzt haben, anstatt während der Studie. Dies dient zur Klärung. - Ausschlusskriterium Nr. 3 wurde dahingehend überarbeitet, dass es den Nachweis einer verringerten AGV (AGV <1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten beinhaltet. Wenn eine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit unter 1,5 cm/Jahr beobachtet wird, werden zusätzlich innerhalb des letzten Jahres durchgeführte Knochenaltermessungen ausgewertet, um festzustellen, ob die Probanden die NFAH erreicht haben, und damit sicherzustellen, dass Probanden, deren Wachstum sich bereits signifikant verlangsamt hat und die möglicherweise bald die aktuellen Abbruchkriterien erfüllen, nicht unnötig dem Studienmedikament ausgesetzt werden. - Ausschlusskriterium #7 wurde überarbeitet, um festzulegen, dass eine Zahnextraktion nicht die Ausschlusskriterien erfüllt. Dies dient zur Klärung. - DXA-Scans umfassen nicht mehr den Tibia-Scan. Der Tibia-Scan wurde entfernt, weil DXA-Geräte nicht in der Lage sind, den Scan korrekt durchzuführen. - Unter Verwendung von Verhütungsmitteln während und nach der Studienteilnahme wurde die Verhütungsmethode "ausschließlich hormonelle Gestagenverhütung (oral, injizierbar, implantierb“r)" gestrichen. Die ausschließlich hormonelle Gestagenverhütung wird nicht als hochwirksame Verhütungsmethode angesehen. -In der klinischen Bewertung der Hüfte wurde die Anforderung, dass die Bewertung von einem Arzt, d. h. dem Prüfarzt oder Sub-Prüfer, durchgeführt werden muss, in Bewertung durch eine entsprechend qualifizierte medizinische Fachkraft geändert, um anderen entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkräften (wie z. B. Physiotherapeuten, die diese Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>regelmäßig in der Klinik durchführen können) die Möglichkeit zu geben, die Bewertung der Studie durchzuführen.</p> <p><u>Protokolländerung 2, 25. Juli 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sprache bezüglich der Verwendung von Verhütungsmitteln wurde angepasst. Um Klarheit über die Anforderungen an die Anwendung hoch wirksamer Methoden bei weiblichen Teilnehmern und akzeptablen Methoden bei männlichen Teilnehmern zu schaffen, und um echte Abstinenz zu definieren und damit zu klären, wann sie als akzeptable Methode der Empfängnisverhütung gilt. Dies steht im Einklang mit den Clinical Trial Facilitation Group "Empfehlungen in Bezug auf Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests in klinischen Studien." <p><u>Protokolländerung 3, am 04. Februar 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die folgenden Studienziele wurden von explorativ auf sekundär verschoben: <ul style="list-style-type: none"> - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Veränderung der Körperproportionen an den Extremitäten gegenüber Baseline - Wirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-qualität mittels Röntgen und DXA <p>Aufgrund der Bedeutung von klinischen, Morbiditäts- und HRQoL-Ergebnissen bei ACH wurden alle klinischen Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von explorativ auf sekundär verschoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Sicherheitsüberwachung wurde zu Beginn der Studie erhöht. Diese Sicherheitsmaßnahme richtet sich an Patienten, die in der Studie BMN 111-301 Placebo erhalten haben und vor der Aufnahme in die Studie BMN 111-302 noch nie mit Vosoritid behandelt wurden. - Schilddrüsenfunktionstests werden jährlich bei Probanden durchgeführt, die das Studienmedikament einnehmen, sowie bei denjenigen, die das Studienmedikament abgesetzt haben, aber in der Studie verbleiben, um das optimale Wachstumspotenzial der Probanden zu überwachen und die Konsistenz des klinischen Studienprogramms sicherzustellen. - Die Ausschlusskriterien für geplante oder erwartete knochenbezogene Operationen (außer Zahnextraktion) während des Studienzeitraums oder kürzliche Frakturen der langen Knochen oder der Wirbelsäule vor dem Studienzeitraum wurden gestrichen. Diese Langzeitverlängerungsstudie ermöglicht die Bewertung von Vosoritid in Situationen, die die klinische Praxis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>widerspiegeln, wobei die Behandlung mit Vosoritid im Falle eines chirurgischen Eingriffs nicht dauerhaft abgesetzt, sondern nur vorübergehend unterbrochen wird, wenn der behandelnde Arzt dies für notwendig hält.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Kriterium zum Ausschluss von Probanden mit einer Fraktur der Röhrenknochen oder der Wirbelsäule innerhalb von 6 Monaten vor dem BMN 111-302 Baseline-Besuch wurde gestrichen. Gestrichen, weil eine Fraktur innerhalb von 6 Monaten vor der BMN 111-302 Baseline das Ereignis in den Zeitraum gelegt hätte, in dem der Proband an BMN 111-301 teilgenommen hat. - Für Probanden, die das Medikament einnehmen, wurde der Zeitplan für Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule von: Untersuchungen in Woche 104 und jährlich ab Jahr 5 auf einmal alle 2 Jahre geändert. Für Probanden, die die Behandlung abgebrochen haben, in der Studie verblieben sind und noch nicht die NFAH erreicht haben, wurden Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule alle 5 Jahre hinzugefügt. Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule sind mit einer erheblichen Strahlenbelastung verbunden und werden in 2-Jahres-Intervallen durchgeführt, um die Gesamtbelastung zu verringern. Die Röntgenuntersuchung im 5-Jahres-Intervall bei Probanden, die das Studienmedikament abgesetzt haben, wurde hinzugefügt, um mögliche anhaltende Auswirkungen der früheren Behandlung mit Vosoritid auf das Wachstum und die Morphologie der Wirbelsäule zu überwachen. - Für Probanden, die die Behandlung abgebrochen und ihre NFAH erreicht haben, wurde eine vorzeitige Beendigungsuntersuchung hinzugefügt. Diese Probanden werden wahrscheinlich älter sein (16 Jahre oder mehr) und werden gebeten, die Studie für weitere 5 Jahre ohne Behandlung fortzusetzen. Da bei diesen Probanden ein höheres Risiko besteht, die Studie vor Woche 260 abbrechen, bietet die vorzeitige Beendigung der Studie die Möglichkeit, die Daten zu erfassen, die bei der Untersuchung in Woche 260 erfasst worden wären. - Die Besuche zur vorzeitigen Beendigung wurden modifiziert: <ul style="list-style-type: none"> - Anthropometrische Messungen sollten nur durchgeführt werden, wenn der Proband die Studie nach Woche 13 abbricht (vorher, wenn in den vorangegangenen 6 Wochen nicht durchgeführt) - Röntgenaufnahmen der linken Hand und des Handgelenks sollten nur durchgeführt werden, wenn sie in den vorangegangenen 26 Wochen nicht durchgeführt wurden (vorher 3 Monate) - Röntgenaufnahmen der unteren Streckmuskulatur sollten nur durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden, wenn sie in den vorangegangenen 26 Wochen nicht durchgeführt wurden (vorher 6 Wochen)</p> <p>Durch diese Änderungen werden die BMN 111-302-Besuche zur vorzeitigen Beendigung der Studie an die anderen Studien im klinischen Programm angepasst und tragen außerdem dazu bei, die Strahlenbelastung der Studienteilnehmer zu minimieren.</p> <p><u>Protokolländerung 4, 31.Juli 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die optionale Schlafstudie wurde aus den Untersuchungszielen und -verfahren entfernt. Nur 9 Teilnehmer haben den optionalen Schlafstudien in BMN 111-301 zugestimmt und sind somit für die optionalen Schlafstudien in BMN 111-302 zugelassen. Mit dieser Anzahl von Patienten und dem Zeitplan der Schlafstudien in BMN 111-302 werden die Daten nicht aussagekräftig genug sein, um irgendwelche Schlussfolgerungen zu ziehen. In Anbetracht der Tatsache, dass andere laufende Studien mit Vosoritid Schlafstudien in systematischerer Weise einschließen, werden die optionalen Schlafstudien aus der BMN 111-302 entfernt. - Der Zeitplan für die telefonische Nachuntersuchung wurde für Probanden, die weiterhin das Studienmedikament einnehmen, geändert. Bisher erfolgte die Nachuntersuchung in den ersten 104 Wochen alle 4 Wochen und nach Woche 104 alle 8 Wochen. In Anbetracht der Einführung von elektronischen Tagebüchern wird es als ausreichend erachtet, die Häufigkeit der geplanten telefonischen Kontakte mit den Betreuern zu reduzieren, da die Probanden über einen längeren Zeitraum an der Studie teilnehmen. Die Betreuer werden gebeten, sich im Bedarfsfall zwischen den Studienbesuchen mit den Zentren in Verbindung zu setzen, um alle Fragen oder Bedenken zu besprechen. - IgE-Proben werden in BMN 111-301 in Woche 52 nicht entnommen; daher wurde der Hinweis auf diese Entnahme entfernt, um einen Fehler zu korrigieren - "Tab only" in Bezug auf die Immunogenitätsprobe wurde aus dem Zeitplan für Ereignisse (Probanden, die die Behandlung abgebrochen haben, aber weiter an der Studie teilnehmen) in Woche 52 und am Ende der Studie/ETV entfernt. Diese Änderung vereinheitlicht die Entnahme von Immunogenitätsproben mit allen anderen Besuchen in der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u>, die alle erfüllt sein mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abgeschlossene Studie BMN 111-301 - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt sind oder mit der Menstruation begonnen haben, müssen einen negativen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaftstest beim Baseline-Besuch vorweisen und bereit sein, sich während der Studie weiteren Schwangerschaftstests zu unterziehen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft während der Teilnahme an der Studie eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden - Sie müssen bereit und in der Lage sein, alle Studieneingriffe durchzuführen. - Eltern oder Erziehungsberechtigte sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch minderjährige Prüfungsteilnehmer sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen (falls von den örtlichen Bestimmungen oder dem IRB/der unabhängigen Ethik-Kommission gefordert), nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Probanden, die in ihrem Land die Volljährigkeit während der Studie erreichen, werden bei Erreichen der gesetzlichen Volljährigkeit erneut um ihre eigene schriftliche Einwilligung gebeten. <p><u>Ausschlusskriterien</u> (bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war eine Teilnahme nicht möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauerhaftes Absetzen von Vosoritid oder Placebo vor Abschluss der Studie BMN 111-301 - Klinisch signifikanter Befund oder Arrhythmie auf dem Baseline-EKG, die auf eine abnorme Herzfunktion hinweisen - Nachweis einer verringerten Wachstumsgeschwindigkeit (<1,5 cm/Jahr), beurteilt über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, oder eines Wachstumsplattenschlusses (proximale Tibia, distales Femur) durch bilaterale Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten. - Einnahme eines Prüfpräparats vor Abschluss der Studie - Aktuelle Therapie mit Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie die Nierenfunktion verändern - Schwangere oder stillende Patientinnen oder solche, die planen, während der Studie schwanger zu werden - Gleichzeitige Erkrankungen oder Umstände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme oder die Sicherheitsbewertungen aus irgendeinem Grund beeinträchtigen würden. - Ein Zustand oder ein Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		24 Studienzentren weltweit (USA, Australien, Deutschland, Japan, Spanien, Türkei, UK)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Patienten werden täglich mit einer einmaligen Dosis von 15 µg/kg Vosoritid behandelt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit für das Wachstum bei Kindern mit ACH, die mit Vosoritid behandelt werden <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakokinetik von Vosoritid - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten - Knochenmorphologie/-qualität durch Röntgenaufnahmen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) - gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), gemessen mit dem Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY[®]) und dem PedsQL[™]-Fragebogen - funktionelle Unabhängigkeit, gemessen mit dem "Functional Independence Measure" (WeeFIM[®]), ein vom Arzt berichtetes Ergebnis - Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber Baseline <p><u>Explorativer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Genomische Biomarker
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Protokolländerung 1, 25. April 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Bewertung der Veränderung der Biomarker des Knochenstoffwechsels gegenüber Baseline wurde von den explorativen zu den sekundären Zielekriterien verschoben, in Übereinstimmung mit der Studie BMN 111-301 <p><u>Protokolländerung 3, am 04. Februar 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die folgenden Studienziele wurden von explorativ auf sekundär verschoben: <ul style="list-style-type: none"> - Immunogenität von Vosoritide und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Veränderung der Körperproportionen an den Extremitäten gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Wirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-qualität mittels Röntgen und DXA</p> <p>Aufgrund der Bedeutung von klinischen, Morbiditäts- und HRQoL-Ergebnissen bei ACH wurden alle klinischen Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von explorativ auf sekundär verschoben.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Berechnung der Fallzahlen durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studie BMN 111-302 ist laufend. Die Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Oktober 2019 (Endpunkte Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten, Lebensqualität (PedsQL™, QoLISSY®) und Funktionelle Unabhängigkeit (WeeFIM®)), 02. November 2020 (Unerwünschte Ereignisse) und 25. Februar (Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße, Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment).</p> <p>Es waren keine formalen Zwischenanalysen zur Aussichtslosigkeit/Wirksamkeit geplant.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erreichen des NFAH, nachgewiesen durch (1) Wachstumsplattenfusion ermittelt durch Röntgenaufnahmen des distalen Femurs und der proximalen Tibia und (2) eine verringerte AGV (AGV <1,5 cm/Jahr), die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten beurteilt wurde. Im Falle einer Nichtübereinstimmung von Bildgebung und AGV wird die Fortsetzung der Behandlung mit dem BioMarin Medical Monitor, dem Principal Investigator und dem DMC besprochen. - Schwerwiegendes oder intolerables unerwünschtes Ereignis - Anwendung einer Medikation oder eines medizinischen Verfahrens, die/das durch den Prüfplan verboten ist. - Protokollverletzung durch Studienteilnehmer, Schwangerschaft oder zur Nachuntersuchung verloren
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Es wurde kein Randomisierungsplan erstellt. Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend Die Studie BMN 111-302 ist eine offene Studie. Um eine Verzerrung zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in Studie BMN 111-302 bis zum Abschluss der Studie BMN 111-301 gegenüber der Behandlungszuweisung der Probanden in Studie BMN 111-301 verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Probanden erhielten dieselbe Dosis Vosoritid.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es werden insgesamt 4 Analysepopulationen für alle Zusammenfassungen und Analysen verwendet: <u>FAS (Full Analysis Set)</u> - definiert nach dem Intention-to-Treat-Prinzip und umfasst alle eingeschlossenen Probanden mit einer unterschriebenen Einverständniserklärung für die Studie BMN 111-302. FAS wird zur Darstellung der Baseline-Charakteristika und der Wirksamkeitsdaten verwendet. Alle Auflistungen, mit Ausnahme von Screening-Ausfällen, werden auf Basis der FAS-Population erstellt. <u>Sicherheitspopulation</u> - definiert als alle Probanden im FAS, die mindestens eine Dosis von Vosoritid in der Studie BMN 111-302 erhalten haben. Die Sicherheitspopulation wird für die Darstellung der Sicherheitszusammenfassungen verwendet. Probanden, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>in der Studie BMN 111-301 in eine Behandlungsgruppe randomisiert wurden und nur das Studienmedikament der anderen Behandlungsgruppe erhielten, werden nach dem Arm des Studienmedikaments analysiert, den sie in der Studie BMN 111-301 erhalten haben.</p> <p><u>PK-Population</u></p> <p>- definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare PK-Konzentration in der Studie BMN 111-302 aufweisen.</p> <p><u>Immunogenitätspopulation</u></p> <p>- definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare Immunogenitätsprobe in der Studie BMN 111-302 aufweisen.</p> <p>Probanden, die in der Studie BMN 111-301 in eine Behandlungsgruppe randomisiert wurden und nur das Studienmedikament der anderen Behandlungsgruppe erhielten, werden nach dem Arm des Studienmedikaments analysiert, den sie in der Studie BMN 111-301 erhalten haben.</p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte werden auf Basis der FAS analysiert und umfassen Bewertungen, die bis zum Stichtag oder 45 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments in Studie BMN 111-302 erhoben werden.</p> <p>Bewertungen, die nach einer Gliedmaßenverlängerung oder der Verabreichung von Wachstumshormon/Gonadotropin-Releasing-Hormon erhoben wurden, sind weiterhin in den Zusammenfassungen enthalten, da die Probanden laut Protokoll nicht verpflichtet sind, die Behandlung für diese Eingriffe abzubrechen. Auflistungen werden alle berichteten Daten enthalten.</p> <p>Es ist nicht geplant, statistische Tests durchzuführen.</p> <p>Alle statistischen Analysen werden mit SAS® Version 9.4 oder einer späteren Version (SAS Institute, North Carolina, USA) durchgeführt und die Ergebnisse werden in Form von Tabellen, Listen und Grafiken dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend Post-hoc Analyse des z-Scores für Körpergröße mit Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	119 Probanden wurden aus randomisierter Studie BMN 111-301 rekrutiert, die Studie ist noch laufend. a) plc/vos: n=61 vos/vos: n=58 b) plc/vos: n=61 vos/vos: n=58 c) plc/vos: n=61 vos/vos: n=58
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	plc/vos: n=5 Abbruch der Studienmedikation, davon n=1 Studienabbruch (n=3 Entscheidung des Patienten, n=2 Erreichen der NFAH) vos/vos: n=3 Studienabbruch (n=3 Entscheidung des Patienten)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 11. Dezember 2017 Geschätztes Ende der Studie: Dez 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufend
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Interim CSR BMN 111-302 vom 22. Juni 2021, Datenschnitt: 02. November 2020; Efficacy Update Report 111-302, Datenschnitt 25. Februar 2022		

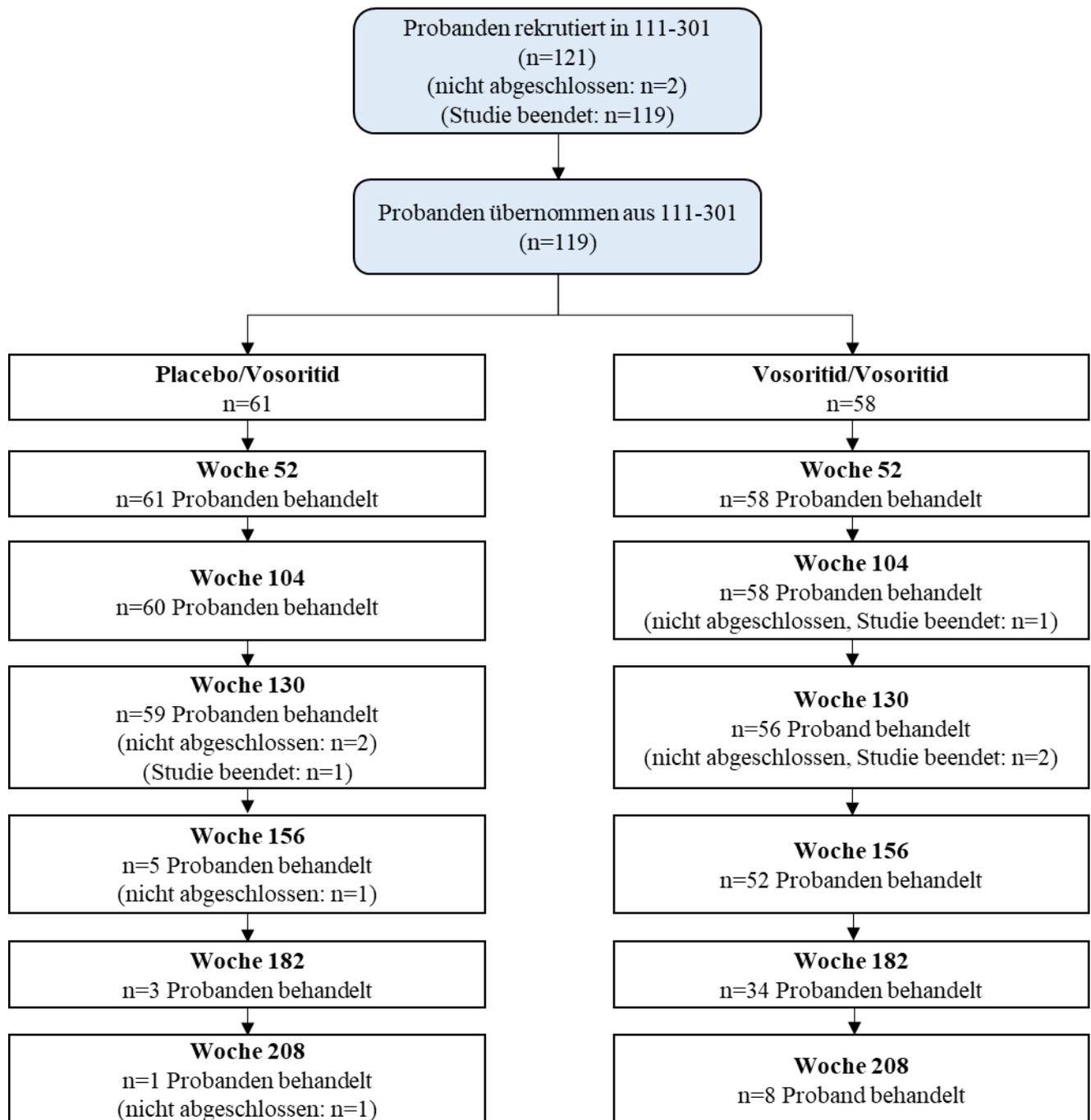


Abbildung 4-50: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-302

Quelle: Efficacy Update Report 111-302, Datenschnitt: 25. Februar 2022 Abbildung: 3.1.1

Studie BMN 111-202

Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-202 (NCT02055157, EudraCT 2013-004137-32)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase 2-Dosis-Eskalationsstudie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei täglicher Verabreichung, bei Kindern (5 bis 14 Jahre) mit ACH. Die Gesamtdauer der Studie beträgt 24 Monate, aufgeteilt in zwei Phasen: <ul style="list-style-type: none"> • Initialisierungsphase von 6 Monaten • Optionale Verlängerungsphase von 18 Monaten Ebenfalls in diesem Zeitraum wurden die AGV, die Veränderung von Wachstumsparameter und der Körperproportionen beurteilt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie BMN 111-202 ist eine Phase 2-, nicht randomisierte, offene, sequenzielle Kohorten-Dosis-Eskalationsstudie. In allen vier Kohorten wurde Vosoritid in unterschiedlicher Dosis verabreicht. Maximal 5 Kinder von jedem Geschlecht konnten je Kohorte eingeschlossen werden, wenn die Gesamtgröße der Kohorte 8 oder 9 Probanden war. War die Größe der Kohorte 10 Probanden, konnten maximal 6 Kinder von jedem Geschlecht je Kohorte eingeschlossen werden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab insgesamt vier Protokolländerungen. <u>Protokolländerung 1, 03. Juni 2014</u> - eine optionale, offene Verlängerungsphase von ca. 18 Monaten wurde eingerichtet, die am Ende der ersten Phase der Studie beginnen soll, was zu einer Gesamtdauer von ca. 25 Monaten führt, einschließlich einer 1-monatigen Nachuntersuchung zur Sicherheit. Mit der Verlängerung dieser Phase-2-Studie konnte die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit sowie die längerfristigen Auswirkungen von Vosoritid auf das Wachstum bei Kindern mit ACH untersucht werden. <u>Protokolländerung 2, 08. Mai 2015</u> - es wurden höhere Dosen in zwei Kohorten in den ersten sechs Monaten der Studie festgelegt. In Kohorte 4 und 5 wurden Tagesdosen von 30 µg/kg bzw. bis zu 60 µg/kg Vosoritid ausgewählt. Die Absicht war, eine Exposition zu erreichen, von der eine weitere Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit erwartet wurde, bei weiterhin akzeptablem Sicherheitsprofil. - Zusätzlich wurden für alle Kohorten Baseline-Hüftuntersuchungen und eine Hüftüberwachung zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening der Auswirkungen auf die Hüftgelenke und/oder die Beweglichkeit hinzugefügt.</p> <p><u>Protokolländerung 3, 26. Oktober 2015,</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Schilddrüsenfunktionstest wurde bei der Visite in Monat 24 hinzugefügt, um jegliche Veränderungen im Verlauf der offenen Verlängerungsphase der Studie BMN 111-202 zu beurteilen. - Ebenfalls festgelegt wurde, dass die Bewertung in Monat 24 als Baseline/Screening-Bewertungen für den Eintritt in Studie BMN 111-205 dient. Auf die Sicherheitsuntersuchung in Monat 25 wurde verzichtet, wenn ein Proband zu diesem Zeitpunkt in BMN 111-205 aufgenommen wurde. Diese Änderungen sorgten für einen ununterbrochenen Übergang von Probanden, welche Studie BMN 111-202 abgeschlossen haben, in Studie BMN 111-205. <p><u>Protokolländerung 4, 22 August 2016,</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Basierend auf den 6-Monats-Daten von Kohorte 4 wurde Kohorte 5 entfernt. Nach Beobachtungen in Kohorte 4 wurde nicht erwartet, dass höhere Dosen ein verbessertes Nutzen-Risiko-Profil zeigen. Daher wurde Kohorte 5 (tägliche Dosierung bis zu 60 µg/kg) nicht weiterverfolgt. <p><u>Frankreich-spezifische Protokolle</u></p> <p>Es wurden zwei Frankreich-spezifische Versionen des BMN 111 202-Protokolls implementiert.</p> <p><u>Frankreich Revision 1, 09. September 2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - legte fest, dass die Dosierung nicht von Eltern oder Betreuungspersonen verabreicht werden durfte. Die Zubereitung und Verabreichung des Studienmedikaments erfolgte durch Gesundheitspersonal während der gesamten Studiendauer. - aufgrund von Bedenken der Nationalen Sicherheitsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (ANSM) bezüglich des Blutvolumens, wurden in Frankreich keine Biomarker-Proben entnommen. <p><u>Revision 2</u> erlaubte höhere Dosis-Kohorten, aber diese Version wurde nicht umgesetzt.</p> <p><u>Revision 3, 30. Oktober 2015</u></p> <p>war eine Änderung der französischen Revision 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Dosis-Eskalation wurde auf 15 µg/kg begrenzt - Die Verfahren wurden um Baseline-Hüftbeurteilungen und Hüftüberwachung erweitert - Es wurden neue Ausschlusskriterien für eine Vorgeschichte von hüftbezogenen Problemen hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Es wurden neue Abbruchkriterien für klinisch signifikante Befunde bei Hüftbeurteilungen und Hüftuntersuchungen hinzugefügt - Während in Revision 1 angegeben wurde, dass keine Blut-Biomarker gesammelt werden, wurde in Revision 3 klargestellt, dass Urinproben für die Biomarker-Analyse gesammelt werden würden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eltern bzw. der/die Erziehungsberechtigte(n) sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch Probanden unter 18 Jahren waren bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. - Alter: 5 bis 14 Jahre - ACH, klinisch belegt und bestätigt durch einen Gentest - Mindestens 6-monatige Wachstumsbeurteilung direkt vor Studienbeginn, einschließlich Stehhöhe mindestens 6 Monate (+/- 10 Tage) vor dem Screening-Besuch für Studie BMN 111-202. - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt waren oder mit der Menstruation begonnen hatten, mussten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening-Besuch vorlegen und bereit sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft, während der Teilnahme an der Studie eine hochwirksame Empfängnisverhütung zu verwenden - Gehfähig und in der Lage, ohne Hilfe zu stehen - Willens und in der Lage, alle Studienverfahren durchzuführen - Eltern oder Betreuungspersonen sind bereit, täglich Injektionen zu verabreichen <p><u>Zusätzliches Einschlusskriterium für die optionale Verlängerungsphase:</u></p> <p>Angemessene schriftliche Einwilligung nach Aufklärung (und Zustimmung, falls zutreffend)</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Personen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, durften nicht an der Studie teilnehmen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Hypochondroplasie oder eine andere Erkrankung der Kleinwüchsigkeit als ACH (z.B. Trisomie 21, Pseudoachondroplasie)</p> <p>- eine der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose oder Hyperthyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Autoimmun-entzündliche Erkrankung (einschließlich Zöliakie, Lupus (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie und andere) • Entzündliche Darmerkrankungen • Autonome Neuropathie • Kürzlich aufgetretene akute Erkrankung, die mit Volumenmangel einhergeht (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), die vor der ersten Dosis der Studienmedikation nicht vollständig abgeklungen ist <p>- instabiler Zustand, der wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff während der Studie erfordert (einschließlich fortschreitender zervikaler medullärer Kompression)</p> <p>- Wachstumsplatten verschmolzen</p> <p>- Vorgeschichte mit einer der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz, definiert als Serumkreatinin >2 mg/dL • Anämie. • Systolischer Blutdruck (SBP) <75 mmHg an Baseline oder wiederkehrende symptomatische Hypotonie (definiert als Episoden mit niedrigem Blutdruck, die im Allgemeinen begleitet sind von Symptomen wie Schwindel, Ohnmacht) oder wiederholte symptomatische orthostatische Hypotonie • Herz- oder Gefäßerkrankungen, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzfunktionsstörung (abnormales Echokardiogramm einschließlich abnormal erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse) beim Screening-Besuch ○ Hypertrophe Kardiomyopathie ○ Pulmonale Hypertonie ○ Kongenitale Herzerkrankung mit anhaltender Herzfunktionsstörung ○ Zerebrovaskuläre Erkrankung ○ Aorteninsuffizienz ○ Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Arrhythmien <p>- Einer der folgenden, bestätigten EKG-Befunde:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Rechts- oder linksatriale Vergrößerung oder ventrikuläre Hypertrophie • PR-Intervall >200 msec • QRS-Intervall >110 msec • Korrigierte QTc-F >450 msec • Atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades <p>- Dokumentierter Vitamin-D-Mangel (Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D im Blut D <12 ng/mL oder weniger)</p> <p>- Erforderlicher Einsatz eines Prüfpräparates vor Abschluss des Studienzeitraums</p> <p>- Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening-Besuch</p> <p>- Anderes Prüfpräparat oder medizinisches Gerät in der Prüfphase zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs zu irgendeinem Zeitpunkt</p> <p>- Aktuelle chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, Angiotensin-Converting Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, Diuretika, Betablocker, Kalzium-Kanal-Blocker, Herzglykoside, systemische Anticholinergika, alle Medikamente, die die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Medikamente, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können</p> <p>- Behandlung mit Wachstumshormon, insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 oder anabolen Steroiden in den letzten 6 Monaten oder Behandlung von mehr als 3 Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt</p> <p>- Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel)</p> <p>- Begleitmedikation, die das QT/QTcF-Intervall verlängert, innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor dem Screening-Besuch</p> <p>- Zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs schwanger oder stillend oder mit der Absicht, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie schwanger zu werden (selbst oder Partnerin)</p> <p>- Durchgeführte oder während des Studienzeitraums erwartete gliedmaßenverlängernde Operationen. Probanden mit vorangegangener gliedmaßenverlängernder Operation konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn die Operation mindestens 18 Monate vor dem Screening stattgefunden hat und die Heilung vollständig und ohne Folgeerscheinungen war</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb 6 Monate vor dem Screening (außergenommen Frakturen von Zehen oder Fingern) - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bei mindestens 3 × obere Grenze der Norm (ULN) oder Gesamtbilirubin mindestens 2 × ULN (außer bei bekannter Anamnese der Gilbert-Krankheit) - Nachweis einer schweren Schlafapnoe, die einen chirurgischen Eingriff oder kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP) benötigt (basierend auf der Screening-Schlafstudie) - Aktuelle Malignität, Malignität in der Vorgeschichte oder derzeitige Abklärung eines Verdachts auf eine bösartige Erkrankung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vosoritid oder seine Hilfsstoffe - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt - Gleichzeitig bestehende Krankheiten oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Sicherheitsbewertungen beeinträchtigen würden oder den Probanden prädisponieren würden für Hypotonie (z. B. kürzlich aufgetretene Gastroenteritis oder Dehydratation aus irgendeinem Grund) - Abnorme Befunde bei der klinischen Basisuntersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden - Vorgeschichte einer Hüftoperationen oder schwerer Hüftdysplasie - klinisch signifikante Hüftverletzung in den letzten 30 Tagen vor dem Screening - Anamnese einer Epiphysenlösung des Femurkopfs (SCFE) oder avaskulärer Nekrose des Femurkopfes - nicht in der Lage, in Bauchlage flach zu liegen (für die Hüftuntersuchung erforderlich) <p><u>Zusätzliche Ausschlusskriterien für die optionale Verlängerungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Während der ersten 6 Monate der Studie wurden eingeschränkte Therapien angewendet - Dauerhaftes Absetzen von Vosoritid während der ersten 6 Monate der Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc</p> <p>Neun Studienzentren in vier Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Während der Studie erhielten die Probanden Vosoritid in einem der folgenden täglichen Dosierungsschemata:</p> <p>Kohorte 1: tägliche Morgendosis 2,5 µg/kg</p> <p>Kohorte 2: tägliche Morgendosis 7,5 µg/kg</p> <p>Kohorte 3: tägliche Morgendosis 15,0 µg/kg</p> <p>Kohorte 4: tägliche Morgendosis 30,0 µg/kg</p> <p>Die Dosen konnten in jeden der üblichen SC-Bereiche (z.B. Oberarm, Oberschenkel, Bauch, Gesäß) verabreicht werden.</p> <p>Nach der Verabreichung jeder Dosis wurden die Probanden mindestens 30 Minuten lang beobachtet (länger, wenn es klinisch indiziert war), entweder in der Klinik oder bei den Probanden zu Hause (durch eine Krankenschwester zu Hause oder Elternteil oder Erziehungsberechtigten).</p> <p>Anweisungen für die häusliche Verabreichung des Studienmedikaments für Probanden, die sich für die Verabreichung durch Eltern oder Erziehungsberechtigte qualifizierten, wurden in der Vosoritid-Injektionsanleitung und der Injektions-DVD bereitgestellt.</p> <p><u>Dosis-Eskalationsplan während der ersten 6 Monate der Studie:</u></p> <p>Für jede Kohorte sollten 2 Sentinel-Probanden rekrutiert und überwacht werden. Nachdem beide Probanden Tag 10 erreicht hatten, fand eine Überprüfung durch ein Datenüberwachungskomitee (DMC) statt. Wenn die Abbruchkriterien nicht erfüllt waren und nach Überprüfung und Genehmigung durch das DMC wurde dann die restliche Kohorte aufgenommen.</p> <p>Die Probanden bekamen während des gesamten anfänglichen 6-monatigen Behandlungszeitraums ihre feste Tagesdosis.</p> <p>Die Probanden jeder Kohorte erhielten weiterhin die tägliche Vosoritid SC-Dosierung (Kohorte 1, 2,5 µg/kg; Kohorte 2, 7,5 µg/kg, Kohorte 3, 15 µg/kg und Kohorte 4, 30,0 µg/kg) für 6 Monate, sofern nicht die Abbruchkriterien erfüllt wurden.</p> <p>Wenn die Abbruchkriterien für einzelne Probanden oder die Kohorte nicht erfüllt waren, nachdem alle 8 bis 10 Probanden einer Kohorte die ersten 10 Tage der Kohortenbehandlung abgeschlossen hatten und nach der Überprüfung und Genehmigung durch das DMC, war diese Kohorte für die Aufnahme zugelassen.</p> <p><u>Optional, Open-label Extension Phase of the Study:</u></p> <p>In der optionalen Verlängerungsphase sollte die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Auswirkungen auf das Wachstum evaluiert werden. Am Tag 183/6-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monats-Besuch wurden die Probanden, die sich für eine weitere Teilnahme an der offenen Verlängerungsphase entschieden, gebeten eine separate Einverständniserklärung für die Verlängerungsphase zu unterschreiben. Diese Probanden erhielten das Studienmedikament an Tag 184, der gleichzeitig den Beginn der offenen Verlängerungsphase markierte. Die medikamentöse Behandlung wurde ohne Unterbrechung fortgesetzt. Probanden, die es ablehnten, an der offenen Verlängerungsphase teilzunehmen, kehrten am Tag 208 zur Sicherheitsbeobachtung zurück und schieden aus der Studie aus.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von täglichen SC-Injektionen von Vosoritid, verabreicht über eine Gesamtdauer von 24 Monaten, aufgeteilt in zwei Phasen: <ul style="list-style-type: none"> • eine anfängliche 6-monatige Phase • eine optionale 18-monatige Verlängerungsphase <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der AGV im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen der Wachstumsparameter im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen der Körperproportionen (Oberarm- zu Unterarmlänge, Oberschenkel- zu Unterschenkellänge und Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegmenten) im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monate - Untersuchung der Expositions- und PK-Profile von Vosoritid bei Kindern mit ACH nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid in jeder Dosisstufe und über mehrere Tage <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der QCT-Knochenmineraldichte (BMD) im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen der Wachstumsplattenmorphologie im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Wachstum der langen Knochen und der Morphologie der Wirbelsäule nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Veränderungen der Schlafapnoe im Vergleich zu Baseline nach täglichen SC-Injektionen über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen des Bewegungsumfangs des Ellenbogengelenks im Vergleich zu Baseline mittels Goniometrie nach täglichen SC-Injektionen über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Veränderungen von Vosoritid-Aktivitäts-Biomarkern und Knochen-/Kollagen-Biomarkern gegenüber Baseline nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid über 6 Monate und bis zu 24 Monaten - Beurteilung der Immunogenität von Baseline an und Bewertung der Auswirkungen auf die Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen nach täglichen SC-Injektionen von Vosoritid während der 6 Monate und bis zu 24 Monaten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fünfunddreißig pädiatrische Probanden mit ACH nahmen an dieser Studie teil. Es wurden keine formalen Berechnungen der Fallzahlen durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen</u></p> <p>Ein End-of-Phase-2-Proof-of-Concept-Bericht wurde im September 2016 erstellt. Der Bericht enthielt Analysen der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte bis zum Datenstichtag am 27. April 2016. Die Endergebnisse aus dem ersten 6-monatigen Zeitraum der Studie wurden für alle 4 Kohorten berichtet. Daten aus dem offenen Verlängerungszeitraum wurden für Probanden berichtet, die täglich mit Vosoritid in den Dosierungen 2,5 µg/kg, 7,5 µg/kg, 15 µg/kg und 30 µg/kg behandelt wurden, die bis zum Stichtag am 27. April 2016 verfügbar waren.</p> <p>Ein Datenüberwachungskomitee wurde mit der Überwachung der Sicherheit dieser Studie beauftragt. Das Datenmonitoring wurde während des gesamten Studienverlaufs regelmäßig (im Durchschnitt alle 4-6 Monate) durchgeführt.</p> <p><u>Individuelle Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Für einzelne Probanden sollte eine vorübergehende Aussetzung der Dosierung, eine dauerhafte Unterbrechung der Dosierung oder, in Ausnahmefällen, eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen werden und das DMC sollte (mindestens) informiert werden, wenn eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Jedes behandlungsbedingte unerwünschte Ereignis (treatment emergent adverse event) von mindestens Grad 3 (gemäß der aktuellen Version der Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] des National Cancer Institute), das vom Prüfarzt und/oder dem medizinischen Monitor des Sponsors beurteilt wurde</p> <p>- 2 UE Grad 2 bei demselben Probanden innerhalb von 1 Woche (gemäß der aktuellen Version der CTCAE), einschließlich 2 symptomatischer Hypotonie-Ereignisse innerhalb von 1 Woche (nicht dringende medizinische Intervention indiziert) oder jedes Hypotonie-Ereignis von Grad 3 (medizinische Intervention oder Krankenhausaufenthalt indiziert), bewertet durch den Prüfarzt und/oder den medizinischen Monitor des Sponsors</p> <p>- Verlängerung des QTc-Intervalls auf >500 Millisekunden (msek), ventrikuläre Tachykardie größer als 5 Schläge</p> <p>- Jegliche klinisch signifikante Verschlimmerung eines bestehenden disproportionalen Wachstums, festgestellt durch körperliche Messverhältnisse und/oder Beurteilungen des Prüfarztes auf der Grundlage von Bildgebungs-, Mess- oder klinischen Beobachtungsbefunden, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge • Verhältnis Oberschenkel- zu Unterschenkellänge • Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment <p>- Klinisch signifikante Verschlechterung der Knochenmorphologie, wie sie durch die Entwicklung einer Tibiaverkrümmung nachgewiesen wird, oder Verschlechterung einer bestehenden Tibiaverkrümmung, wie sie durch klinische oder radiologische Beurteilung beobachtet wird</p> <p>- Klinisch signifikante Verschlechterung des Bewegungsumfangs des Ellenbogengelenks basierend auf der klinischen Beurteilung und auf goniometrischen Messungen von Flexion-Extension</p> <p>- Befunde bei der klinischen Untersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen der Hüfte, die nach Entscheidung des Prüfarztes und in Absprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors und dem Orthopäden (falls erforderlich) als klinisch bedeutsam eingestuft werden</p> <p>Wenn der Proband ein Abbruchkriterium erfüllte, wurde der Proband nach Rücksprache des Prüfarztes mit dem medizinischen Monitor von BioMarin und dem DMC in der Regel mit der gleichen Dosis erneut herausgefordert. Wenn der Proband bei der erneuten Verabreichung die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abbruchkriterien erfüllt oder wenn die erneute Verabreichung mit derselben Dosis klinisch nicht indiziert war, wurden folgende weitere Optionen in Betracht gezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholung der Behandlung mit niedrigerer Dosis unter Berücksichtigung einer Aufwärts-Titration bis zur verträglichen Dosis/Kohorten-Dosis - Dauerhaftes Absetzen der Behandlung (mit fortdauernder Beurteilung in der Studie) <p><u>Kohorten Abbruchkriterien:</u></p> <p>Für jede offene Kohorte und alle Kohorten mit höherer Dosis sollte eine vorübergehende Aussetzung der Dosierung oder eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen und eine DMC-Überprüfung durchgeführt werden (mindestens), wenn eine der folgenden Situationen eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE von mindestens Grad 3 bei zwei beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, zwei symptomatische Hypotonieereignisse innerhalb von einer Woche bei zwei beliebigen Probanden, jeweils Grad 2 (nicht dringende medizinische Intervention indiziert), oder Hypotonieereignis von Grad 3 bei zwei beliebigen Probanden (dringende medizinische Intervention oder Krankenhauseinweisung indiziert), jeweils vom Prüfarzt und/oder der medizinischen Überwachungsperson des Sponsors beurteilt - UE Grad 4 oder 5 (gemäß der aktuellen Version der CTCAE) bei einem Probanden, durch den Prüfer und/oder den medizinischen Monitor des Sponsors festgestellt - Verlängerung des QTc-F-Intervalls > 500 msek bei 2 beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, ventrikuläre Tachykardie größer als 5 Schläge - klinisch signifikante Verschlimmerung eines bestehenden disproportionalen Wachstums bei 2 beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, durch körperliche Messkennzahlen und/oder Beurteilungen des Prüfarztes auf der Grundlage von Bildgebung, Messungen oder klinischen Beobachtungen festgestellt, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge • Verhältnis Oberschenkel- zu Unterschenkellänge • Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment - klinisch signifikante Verschlechterung der Knochenmorphologie bei 2 beliebigen Probanden innerhalb einer Kohorte, belegt durch die Entwicklung einer tibialen Verkrümmung, oder eine Verschlimmerung einer bestehenden tibialen Verkrümmung, die durch eine klinische oder radiologische Beurteilung beobachtet wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- klinisch signifikante Verschlechterung des Bewegungsumfangs des Ellenbogengelenks bei 2 beliebigen Probanden, bestimmt durch goniometrische Messungen der Flexion-Extension</p> <p>- Zwei beliebige Probanden weisen bei der klinischen Untersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen der Hüfte Befunde auf, die nach Entscheidung des Hauptprüfarztes und, falls erforderlich, in Absprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors und dem Orthopäden als klinisch signifikant eingestuft werden</p> <p>- Jeder andere Grund bei dem das DMC zur vorübergehenden Unterbrechung der Kohortendosierung bis zur weiteren Überprüfung der Sicherheitsdaten riet</p> <p>Die Prüfzentren hatten einen Arbeitstag Zeit, um BioMarin ein Ereignis zu melden, das die Kriterien für einen individuellen oder kohortenweisen Abbruch erfüllte. Das DMC sollte die verfügbaren, relevanten Sicherheitsdaten innerhalb von 5 bis 7 Tagen, nachdem BioMarin über ein Ereignis informiert wurde, überprüfen. BioMarin sollte alle Standorte über die laufende Rekrutierung in die Studie und insbesondere über diese Rekrutierungspausen informieren, um sicherzustellen, dass keine Probanden behandelt wurden, bis die Bewertung abgeschlossen war. Auf der Grundlage seiner Überprüfung konnte das DMC eine der folgenden Empfehlungen aussprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fortführung der Kohorte und der sequenziellen Dosierung der Kohorten wie geplant mit zusätzlicher Sicherheitsüberwachung und/oder Sicherheitsüberprüfungen falls angezeigt - Fortsetzung der aktuellen Kohorte, aber Kohorten mit höherer Dosis würden niedrigere Dosen als geplant erhalten - Verringern der Kohortendosis und verringern der Dosen der nachfolgenden Kohorten - Verlängern der vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung, bis zusätzliche Daten verfügbar sind und/oder eine weitere Überprüfung/Beratung stattgefunden hat - Dauerhaftes Absetzen der Behandlung für alle Kohorten - Dosieren weiterer Probanden der Kohorte mit der gleichen Dosis <p>Die Dosis der Kohorte konnte, basierend auf der DMC-Überprüfung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, auf eine beliebige Vosoritid-Dosis zwischen 0,5 µg/kg und 30 µg/kg täglich geändert werden. Jeder Proband, der das Studienmedikament absetzte, sollte ermutigt werden, die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungen für die Dauer der Studie zu vervollständigen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend Es wurde kein Randomisierungsplan erstellt. Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend Die Studie BMN 111-202 war eine unverblindete Studie. Es wurde keine Verblindung durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse Populationen:</u> Die folgenden Populationen wurden jeweils für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum und den Verlängerungszeitraum definiert. Die Anzahl der Probanden in jeder Population wurde für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum nach Kohorte und für den Verlängerungszeitraum nach Dosisstufe zusammengefasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Rekrutierte Population:</u> Alle Probanden, die eingewilligt hatten und für die Untersuchung in Frage kamen, wurden unter rekrutierte Probanden aufgenommen.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse-Population:</u> für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie den Verlängerungszeitraum: - alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die Sicherheitsanalyse im anfänglichen 6-Monats-Zeitraum und im gesamten Studienzeitraum verwendet wurden. Die Population für die Sicherheitsanalyse der Verlängerung besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im Verlängerungszeitraum erhalten haben und für die Sicherheitsanalyse im Verlängerungszeitraum verwendet wurden.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse-Population:</u> für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie den Verlängerungszeitraum: - alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten und für jeden Wirksamkeitsendpunkt im entsprechenden Zeitraum Nachbehandlungsdaten hatten</p> <p><u>PK-Analyse Population:</u> für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum sowie den Verlängerungszeitraum: - alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung in dieser Studie erhalten hatten und für die im entsprechenden Zeitraum irgendwelche PK-Informationen nach der Behandlung vorlagen.</p> <p><u>Wirksamkeits-Analysen:</u> Die Wirksamkeitsanalyse wurde für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum und den gesamten Studienzeitraum durchgeführt. Für jeden der beiden Zeiträume wurden alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und die im entsprechenden Zeitraum Nachbehandlungsdaten für einen Wirksamkeitsendpunkt aufweisen, in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt einbezogen. Die Baseline-Werte der Wachstumsgeschwindigkeit wurden in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 festgelegt, basierend auf den Messungen der Stehhöhe in den letzten 6 Monaten vor der Einschreibung in Studie BMN 111-202. Die Daten aus Studie BMN 111-901 von bis 12 Monate und bis 6 Monate vor der Behandlung sind in den Ergebnissen zur Wirksamkeit zusammengefasst. Der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline-Wert für andere Wirksamkeitsendpunkte wurde als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis definiert.</p> <p>Die AGV, basierend auf den Messungen der Stehhöhe zu jedem 6-Monats-Zeitpunkt, wurde mittels deskriptiver Statistik (Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) zusammengefasst. Der Test der Hypothese, dass sich die AGV gegenüber Baseline nicht verändert, wurde mittels eines gepaarten t-Tests für den ersten 6-Monats-Zeitraum durchgeführt und der p-Wert wurde als deskriptiv betrachtet.</p> <p>Die Veränderung der Körperproportionsverhältnisse (Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkel- zu Unterschenkellänge und Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment) vom Baseline bis zu jedem geplanten Zeitpunkt wurde auf ähnliche Weise zusammengefasst und zum ersten 6-Monats-Zeitpunkt getestet.</p> <p>Die gemessene Körpergröße wurde in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standard-Score (SDS), auch z-Score genannt, umgerechnet, indem sie mit Referenzstandards verglichen wurde, die von Kindern mit durchschnittlicher Statur aus der Datenbank der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) abgeleitet wurden. Der z-Score wurde ähnlich wie die AGV zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden nach Dosis-Kohorte und für alle Kohorten zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Andere anthropometrische Maße (Sitzhöhe, Gewicht, Kopfumfang, Ober- und Unterarm und Bein, Hand und Fuß, etc.) wurden zu jedem Zeitpunkt zusammengefasst und auf Veränderungen im Vergleich zu Baseline ausgewertet.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen:</u></p> <p>Zu den Biomarkern gehörten die Bewertung des Knorpelumsatzes (carboxy-terminale Telopeptide des Typ-II-Kollagens, CTX-II), der Chondrozyten- und Osteoblastenaktivität (knochenspezifische alkalische Phosphatase, BSAP), der Knochenbildung (Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid, PINP), Knochenumsatz (Osteocalcin), Wachstumsplattenaktivität (Kollagen Typ X), CXM und Marker der Bioaktivität von Vosoritid (zyklisches Guanosim-Monophosphat, cGMP, N-terminales Propeptid von C-Typ natriuretischem Peptid, NT-proCNP, und atriales natriuretisches Peptid, ANP).</p> <p>Die Biomarker des Knochen- und Kollagenstoffwechsels (CTX-II, BSAP, PINP, Osteocalcin und CXM) wurden anhand des Wertes und der Veränderung zu Baseline zu den Werten vor der Dosis bei jedem geplanten Besuch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bewertet. Pharmakodynamische Aktivitäts-Biomarker (cGMP und ANP) wurden anhand der Veränderung von den Zeitpunkten vor der Dosis zu den Zeitpunkten nach der Dosis bei jedem geplanten Besuch ausgewertet. NTproCNP wurde sowohl für die Änderung von den Zeitpunkten vor der Dosis zu den Zeitpunkten nach der Dosis bei jedem Besuch als auch für die Änderung von Baseline zu den Werten vor der Dosis bei jedem Besuch ausgewertet.</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>Die Sicherheitsanalyse wurde für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum, den Verlängerungszeitraum und den gesamten Studienzeitraum durchgeführt. Für jeden der Zeiträume wurden alle Probanden in die Sicherheitsanalyse einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung im entsprechenden Zeitraum erhalten hatten und über Informationen zur Sicherheit nach der Behandlung verfügten. Die Sicherheit wurde durch die Untersuchung der Inzidenz, des Schweregrads und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament aller während des Studienzeitraums gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) bewertet. Darüber hinaus wurden alle anderen Sicherheitsmaßnahmen einschließlich klinischer Laborwerte, Vitalparameter, Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm (ECHO) bewertet. Wenn nicht anders angegeben, wurde der Baseline-Wert für Sicherheitsendpunkte als die letzte nicht fehlende Bewertung vor der ersten Dosis definiert. Numerische Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, einschließlich n, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum. Unerwünschte Ereignisse wurden als Anzahl und Prozentsatz zusammengefasst. Die Veränderung gegenüber Baseline wurde berechnet, wenn sowohl die Baseline- als auch die Post-Baseline-Ergebnisse keine fehlenden numerischen Werte aufwiesen.</p> <p>Für den anfänglichen 6-Monats-Zeitraum wurden, sofern nicht anders angegeben, Sicherheitsdaten für jede Kohorte und alle Kohorten zusammen dargestellt.</p> <p>Für den Verlängerungszeitraum wurden die Sicherheitsdaten, sofern nicht anders angegeben, nach Dosisstufen und für alle Kohorten zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Für den gesamten Studienzeitraum wurden, sofern nicht anders angegeben, die Sicherheitsdaten nach Dosisstufe und nach Kohorte sowie für alle Kohorten zusammenfassend dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Probanden in den Kohorten 1 und 2 waren in mehreren Dosisstufen vertreten und wurden für jede Dosisstufe, die sie erhielten, einmal berücksichtigt.</p> <p>Die folgenden Regeln wurden angewandt, um die Sicherheitserhebung mit einer bestimmten Dosis zu verknüpfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UEs werden der Dosis zugeordnet, die am Tag des Beginns des UE eingenommen wurde - Für Mittelwert-Zusammenfassungen der Sicherheitsparameter bei Besuchen im Verlauf der Studie werden die Bewertungen am Tag der Eskalation unter der vorherigen Dosis zusammengefasst - Für Mittelwert-Zusammenfassungen, die Messungen vor und nach der Dosis an einem bestimmten Tag bewerten, werden die Bewertungen am Tag der Eskalation unter der neuen Dosis zusammengefasst <p>In allen Übersichtstabellen für Probanden, die die Behandlung abbrachen, wurden alle Sicherheitsbeurteilungen innerhalb von 30 Tagen ab dem Datum des Behandlungsabbruchs in die Übersichtstabellen aufgenommen.</p> <p><u>Immunogenitätsanalyse:</u></p> <p>Antikörper Tests (anti-drug-antibodies (ADA)-Tests) wurden mit validierten Immunogenitätsassays durchgeführt. Serumproben für ADA-Tests wurden bei jedem geplanten Besuch (gemäß Protokoll und Protokolländerungen) gesammelt. Zu den ADA-Tests gehörten Anti-BMN 111-Gesamtantikörper (TAb); TAb, die mit endogenem CNP, BNP oder ANP kreuzreagieren; und Anti-BMN 111 neutralisierende Antikörper (NAb). Der NAb-Test wurde nicht durchgeführt, wenn der TAb negativ war. Eine Auflistung für jeden ADA-Test wurde erstellt. Die Immunogenität wurde für den gesamten Studienzeitraum, nach Kohorte und für alle Kohorten zusammen zusammengefasst. Zusätzlich wurde die Immunogenität durch die Analyse von ADA-positiven und -negativen Probanden auf Korrelationen mit Maßen der Sicherheit und Wirksamkeit untersucht.</p> <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <p>Die PK-Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden nach Dosis-Kohorte und Besuch zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden keine Subgruppen festgelegt
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Rekrutierte Probanden: 35 Kohorte 1: 8 Kohorte 2: 8 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 9</p> <p>b) Probanden die die 6-monatige Phase beendeten: Kohorte 1: 7 Kohorte 2: 7 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8</p> <p>Probanden, die die 18-monatige Verlängerungsphase beendeten: Kohorte 1: 6 Kohorte 2: 6 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8</p> <p>c) Anzahl Probanden in der Auswertung des primären Endpunkts (Sicherheit und Verträglichkeit/Sicherheits-Population) Kohorte 1: 8 Kohorte 2: 8 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 9 Alle Kohorten: 35</p> <p>Anzahl Probanden in der Wirksamkeits Population: Kohorte 1: 8 Kohorte 2: 8 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8 Alle Kohorten: 34</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Während der 6-monatigen Phase: Kohorte 1: Rücknahme der Einverständniserklärung n=1 Kohorte 2: Entscheidung des Prüfarztes n=1 Kohorte 3: - Kohorte 4: Unerwünschtes Ereignis n=1</p> <p>Während der 18-monatigen Verlängerungsphase: Kohorte 1: Rücknahme der Einverständniserklärung n=1</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 2: Verschluss der Wachstumsplatten n=1 Kohorte 3: - Kohorte 4: -
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Rekrutierung (Studien Start): 13. Jan 2014 Einschluss letzter Patient: 12. Okt 2015 Letzte verabreichte Dosis (Studien Ende): 02. Okt 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplant abgeschlossen
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Datenschnitt: 27. April 2016		

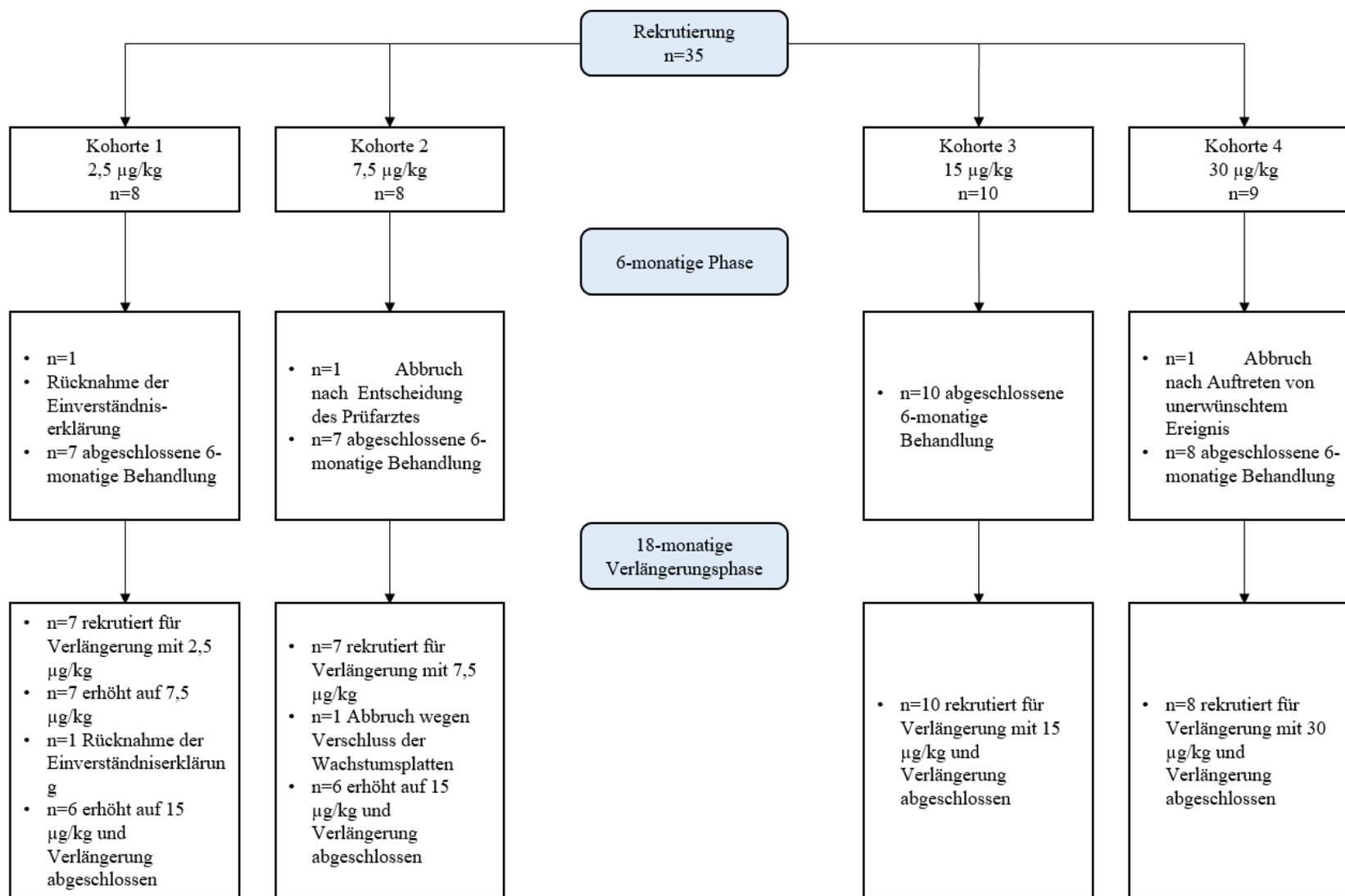


Abbildung 4-51: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-202

Quelle: CSR BMN 111-202 vom 12. Oktober 2018; Datenschnitt: 27. April 2016, Abbildung 10.1.1

Studie BMN 111-205

Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-205 (NCT02724228, EudraCT 2015-004004-30)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie BMN 111-205 ist eine laufende multizentrische, offene Phase-2-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Vosoritid-Behandlung bei Kindern mit ACH, die die Studie BMN 111-202 abgeschlossen hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Eine offene Phase-2-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Kindern mit ACH.</p> <p>Probanden, die zwei Jahre Vosoritid-Behandlung in der Studie BMN 111 202 abgeschlossen hatten, wurden in die Verlängerungsstudie BMN 111-205 aufgenommen. Sie erhielten weiterhin die gleiche stabile Dosis Vosoritid, die sie nach Abschluss der Studie BMN 111-202 erhalten hatten (15 oder 30 µg/kg täglich).</p> <p>Dauer der Studienteilnahme war entweder das Erreichen der annähernden Endgröße des Erwachsenenalters oder 5 Jahre, wenn die annähernde Endgröße des Erwachsenenalters vor dem Ende des 5-Jahres Zeitraums eintritt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab insgesamt fünf Protokolländerungen.</p> <p><u>Protokolländerung 1, 20 April 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaftstest in den Ein-/Ausschlusskriterien wurde aktualisiert. - Die Sprache für die Meldung von unerwünschten Ereignissen an der Injektionsstelle wurde aktualisiert. Die Eltern/Betreuer sollten alle beobachteten Reaktionen an der Injektionsstelle in das Studientagebuch des Patienten eintragen, unabhängig vom Schweregrad. - Die Sprache des Biomarker-Tests wurde aktualisiert, um die potenzielle Messung des N-terminalen Propeptids des natriuretischen Peptids vom C-Typ (NTproCNP) aufzunehmen. NTproCNP wurde als zusätzlicher explorativer Blut-Biomarker der endogenen CNP-Produktion hinzugefügt, der für das Verständnis der Auswirkungen der Vosoritid-Behandlung nützlich sein könnte. - Die Formulierung bezüglich möglicher genetischer oder genomischer Tests von Untersuchungs- oder Restproben wurde dahingehend geändert, dass solche Tests erlaubt sind, solange der Proband/Betreuer ausdrücklich in solche Tests einwilligt. Eine separate Einwilligung wurde als Teil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Einwilligungserklärung aufgenommen, in der die Probanden/Betreuer speziell gefragt wurden, ob sie mit genetischen oder genomischen Tests ihrer explorativen und restlichen Proben einverstanden sind.</p> <p>- Dem Besuch an Tag 1 wurde ein 14-Tage-Fenster hinzugefügt, entsprechend dem 2-Wochen-Fenster in Monat 24 der vorangegangenen Studie (BMN 111-202).</p> <p><u>Protokolländerung 2, 25 April 2018</u></p> <p>- Die Studie wurde so lange verlängert, bis die Probanden NFAH (near-final adult height; die nahezu endgültige Erwachsenengröße) erreicht haben, oder um 5 Jahre, falls NFAH vor dem Ende der 5-Jahres-Periode auftritt. Die verlängerte Dauer würde es ermöglichen, die Auswirkungen des Studienmedikaments auf die endgültige Körpergröße bei Erwachsenen zu bewerten.</p> <p>- Der Hinweis auf die 60-µg/kg-Dosis wurde gestrichen. Vorläufige Ergebnisse aus Kohorte 4 in Studie BMN 111-202 (30 µg/kg) zeigten einen mehr als dosisproportionalen Anstieg der Vosoritid-Exposition, mit einer marginalen Verbesserung sowohl der absoluten AGV als auch der Veränderung gegenüber Baseline der AGV nach 6 Monaten Vosoritid-Behandlung im Vergleich zu Kohorte 3 (15 µg/kg). Daher wurde die 60-µg/kg-Dosis nicht weiterverfolgt.</p> <p>- Einschlusskriterium Nr. 1 wurde dahingehend überarbeitet, dass die Probanden ihr Einverständnis oder gegebenenfalls ihre Zustimmung auf der Grundlage der Volljährigkeit in ihrem Land und nicht erst mit 18 Jahren geben sollten. Das Alter der Volljährigkeit ist von Land zu Land unterschiedlich.</p> <p>- Einschlusskriterium Nr. 2 bezüglich der schriftlichen Einverständniserklärung wurde dahingehend überarbeitet, dass Probanden, die während der Studie 18 Jahre alt wurden, um ihre eigene schriftliche Zustimmung gebeten wurden. Diese Überarbeitung bezieht sich auf die Notwendigkeit einer erneuten Einwilligung des Probanden für den Fall, dass er/sie während der Teilnahme an dieser Studie die Volljährigkeit erreicht.</p> <p>- Der Meldezeitraum für eine Schwangerschaft bei einem Probanden oder Partner wurde zwischen männlichen und weiblichen Probanden angeglichen und beträgt nun für beide 12 Wochen. Um die Konsistenz des Protokolls zwischen männlichen und weiblichen Probanden und Partnern für den Berichtszeitraum der Schwangerschaft zu gewährleisten.</p> <p>- Die Definition der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH) wurde aktualisiert. Um die Zuverlässigkeit der Diagnose des Erreichens dieser Größe zu erhöhen, wurde der röntgenologische Nachweis des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wachstumsplattenschlusses an den ausgewählten Stellen des distalen Femurs und der proximalen Tibia zusätzlich zu den Beobachtungen der auf <1,5 cm/Jahr abnehmenden AGV hinzugefügt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden Kriterien für die Auslösung einer DMC (Data Monitoring Committee) -Überprüfung hinzugefügt. Eine DMC-Überprüfung würde erfolgen, wenn ein Proband eine AGV von <3,5 cm/Jahr aufweist, gemessen über zwei separate und aufeinanderfolgende 6-Monats-Zeiträume. Damit soll sichergestellt werden, dass Probanden, die nicht mehr von dem Medikament profitieren, so früh wie möglich identifiziert werden. - Verfahren wurden für Probanden hinzugefügt, die länger als 5 Jahre in der Studie blieben. Diese definieren das Vorgehen für diejenigen Probanden, die innerhalb von 5 Jahren die nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH) nicht erreicht haben. - Es wurden Verfahren für Probanden hinzugefügt, die die Studie abbrachen und die nahezu endgültige Erwachsenengröße (NFAH) erreicht oder nicht erreicht hatten. Es handelt sich um eine frühzeitige Abbruchuntersuchung für Probanden, die die Therapie vor Ablauf von 5 Jahren abbrechen, und abschließende Bewertung einschließlich der Q26- und Q52-Wochen-Bewertungen für Probanden, die die endgültige Erwachsenengröße nach 5 Jahren nicht erreicht haben. Probanden, die die endgültige Erwachsenengröße vor Ablauf der 5-Jahres-Frist der Studie erreichen, werden vom Studienmedikament abgesetzt und gebeten, die Studie fortzusetzen und das gesamte Studienprotokoll bis zum Ende der 5 Jahre zu durchlaufen. - Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die besagt, dass das Datum des Menstruationsbeginns erfasst werden muss. Der Beginn der Menstruation ist ein wichtiger Meilenstein in der weiblichen Entwicklung und ein wichtiger Datenpunkt, um die Auswirkungen der Geschlechtsreife auf die Wachstumsgeschwindigkeit mit/ohne Behandlung zu verstehen. Darüber hinaus ist er wichtig, weil er sich auf den Verhütungsbedarf auswirken könnte. - Kategorie Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurde hinzugefügt, um knochenbezogene Sicherheitsereignisse zu beschreiben. Basierend auf nicht-klinischen Befunden wurden knochenbezogene UEs als EOSI (events of special interest) hinzugefügt, um sicherzustellen, dass sie zügig gemeldet und vom Sponsor überprüft werden. <p><u>Protokolländerung 3, 12. Dezember 2018</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Die Sprache, die DMC-Dosisänderungen für die Dosierung benennt, wurde überarbeitet. In diesem Stadium der Studie und des Vosoritid-Programms würden die Dosen nur aus Sicherheitsgründen reduziert und nicht erhöht werden.</p> <p>- Die Auswertung von genomischen Biomarkern wurde zu den Studienzielen (explorativ) hinzugefügt. Zusätzlich wurde ein neuer Abschnitt, Genomische Biomarker-Analyse, hinzugefügt. DNA wurde von einwilligenden Probanden gesammelt, um explorative genetische Forschung zu ermöglichen, um genetische Faktoren besser zu verstehen, die die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Behandlung beeinflussen können.</p> <p>- Der Zeitplan für Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule wurde von einer jährlichen Beurteilung auf einmal alle 5 Jahre für Probanden, die das Medikament einnehmen, und für diejenigen, die die Behandlung abgebrochen haben, in der Studie verblieben sind und noch nicht die NFAH erreicht haben, geändert. Dies diente zur Überwachung etwaiger anhaltender Wirkungen des Medikaments auf die Wirbelsäule.</p> <p>- Sprache bezüglich UE-Berichterstattung wurde aktualisiert, zur Berücksichtigung der Anforderungen für Probanden, die die Behandlung abgebrochen haben, aber in der Studie verblieben sind.</p> <p><u>Protokolländerung 4, 07 August 2019</u></p> <p>- Das N-terminale Propeptid des natriuretischen Peptids vom C-Typ [NTproCNP] wurde aus den gesammelten explorativen Biomarkern entfernt. NTproCNP wurde früher als Biomarker evaluiert, hat aber keine brauchbaren Daten geliefert. Diese Streichung reduziert das Blutvolumen und eliminiert eine unnötige Probenentnahme.</p> <p>- "TAb only" wurde aus dem Behandlungsplan und den Studienabläufen entfernt. Diese Änderung harmonisiert die Immunogenitäts-Probenentnahmen über alle Besuche in der Studie.</p> <p>- Die Anforderung, dass Vosoritid nicht später als 17 Uhr verabreicht werden darf, und der damit verbundene Hinweis auf die Ausweitung der Dosierungszeiten auf den späten Nachmittag wurde gestrichen. Obwohl die meisten Hormone einen zirkadianen Rhythmus haben, bei dem die Produktionsraten und damit auch die Serumkonzentrationen zu verschiedenen Zeiten des 24-Stunden-Zyklus variieren, gibt es keine Hinweise auf eine variable Sekretion von CNP, weder bei Tieren noch bei Menschen.</p> <p><u>Protokolländerung 5, 27 Oktober 2020</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Teilnehmer der Kohorte 4 wurden ab Woche 182 (Monat 42) deeskaliert und erhielten täglich 15 µg/kg statt der ursprünglichen Tagesdosis von 30 µg/kg.</p> <p><u>Frankreich-spezifische Protokolle</u></p> <p><u>Protokolländerung 1, 22. August 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügung eines neuen Abschnitts "Verwendung von Verhütungsmitteln während und nach der Studienteilnahme". Zur Aufklärung über die Verhütungsmethoden und die Dauer der Verhütung nach der letzten verabreichten Dosis. <p><u>Protokolländerung 2, 07. Dezember 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemie- und Urinproben sind in den Wochen 13, 39, 65, 91, 117, 143, 169, 195, 221 und 247 zu entnehmen. Änderung beantragt von CPP-Ile de France 8. - Krankenschwester zu Hause zur Durchführung eines Urin-Schwangerschaftstests etwa 6-7 Wochen nach jedem Klinikbesuch. Änderung beantragt von CPP-Ile de France 8. - Männliche Probanden müssen für 3 Monate nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments verhüten. Um mit anderen Vosoritid-Studien konsistent zu sein, wurde die Empfängnisverhütung bei männlichen Probanden auf 3 Spermienzyklen erweitert. <p><u>Protokolländerung 3, 21. Dezember 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Sprache, die DMC-Dosisänderungen für die Dosierung benennt, wurde überarbeitet. In diesem Stadium der Studie und des Programms Vosoritid würden die Dosen nur aus Sicherheitsgründen reduziert und nicht erhöht werden. - Die Auswertung von genomischen Biomarkern wurde zu den Studienzielen (explorativ) hinzugefügt. Zusätzlich wurde ein neuer Abschnitt, Genomische Biomarker-Analyse, hinzugefügt. DNA wurde von einwilligenden Probanden gesammelt, um explorative genetische Forschung zu ermöglichen, um genetische Faktoren besser zu verstehen, die die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Behandlung beeinflussen können. - Der Zeitplan für Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule wurde von einer jährlichen Beurteilung auf einmal alle 5 Jahre für Probanden, die das Medikament einnehmen, und für diejenigen, die die Behandlung abgebrochen haben, in der Studie verblieben sind und noch nicht die NFAH erreicht haben, geändert. Zur Überwachung etwaiger anhaltender Wirkungen des Medikaments auf die Wirbelsäule. - Sprache bezüglich UE-Berichterstattung aktualisiert. Um die Anforderungen für Probanden zu berücksichtigen, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Behandlung abgebrochen haben, aber in der Studie verblieben sind.</p> <p><u>Protokolländerung 4, 07. August 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - "TAb only" wurde aus dem Behandlungsplan und den Studienabläufen entfernt. Diese Änderung harmonisiert die Immunogenitäts-Probenentnahmen über alle Besuche in der Studie. - Die Anforderung, dass Vosoritid nicht später als 17 Uhr verabreicht werden darf, und der damit verbundene Hinweis auf die Ausweitung der Dosierungszeiten auf den späten Nachmittag wurde gestrichen. Obwohl die meisten Hormone einen zirkadianen Rhythmus haben, bei dem die Produktionsraten und damit auch die Serumkonzentrationen zu verschiedenen Zeiten des 24-Stunden-Zyklus variieren, gibt es keine Hinweise auf eine variable Sekretion von CNP, weder bei Tieren noch bei Menschen. <p><u>Protokolländerung 5, 27. Oktober 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - De-eskalation der Dosis der Kohorte 4 von 30 µg/kg/Tag auf 15 µg/kg/Tag ab Woche 182. <p>Die Analyse der 42-monatigen Daten der Studien BMN 111-202/205 zeigte, dass es keinen Unterschied in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Dosis von 15 µg/kg und 30 µg/kg gab. Studie BMN 111-301 bestätigte dies.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einführung einer Dosisbegrenzung von 1 mg BMN 111 auf 15 µg/kg täglich bei Personen mit einem Gewicht von ≥ 70 kg <p>Die Wirksamkeit bei Kindern mit ACH, die ≥ 70 kg wiegen, dürfte sich nach der Dosisbegrenzung nicht ändern, und gleichzeitig erhalten diese schwereren Patienten nicht mehr Arzneimittel als nötig.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Möglichkeit der Selbstinjektion für Probanden ≥ 10 Jahre, um Flexibilität bei der Dosierung und mehr Unabhängigkeit für den Probanden zubieten - Häufigkeit der AP-Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten wurde ab Woche 208 von einmal pro Jahr auf einmal alle 2 Jahre geändert. Zur Verringerung der Strahlenbelastung über einen längeren Zeitraum in Übereinstimmung mit den medizinischen und protokollarischen Anforderungen. - Die Polysomnographie, die zur Beurteilung der Schlafapnoe durchgeführt wird, wurde gestrichen, da Schlafapnoe als Todesrisiko in dieser Altersgruppe der in BMN 111-205 untersuchten Probanden nicht auftritt und normalerweise viel früher diagnostiziert wird. Wiederholte PSG-Untersuchungen über mehrere Jahre hinweg haben keine bedenkliche Entwicklung gezeigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Die Elektrokardiogramm (EKG)-Überwachung wurde abgeschafft.</p> <p>Grundprinzipien: Während des gesamten klinischen Programms von BMN 111 wurde eine häufige EKG-Überwachung durchgeführt, um elektrophysiologische Anomalien bei den Studienteilnehmern zu erkennen. Bisher wurden bei Probanden, die in den offenen, unkontrollierten Studien fast fünf Jahre lang mit Dosen von bis zu 30 µg/kg/Tag behandelt wurden, sowie bei einer großen Anzahl von Probanden in den randomisierten, kontrollierten Studien über ein Jahr und bei der anschließenden Nachbeobachtung in der offenen Erweiterungsstudie keine konsistenten Anomalien festgestellt, die auf die Verabreichung des Arzneimittels zurückgeführt werden können. Insbesondere wurde keine signifikante Verlängerung des PR- oder QTc-Intervalls oder der QRS-Dauer beobachtet. Daher wird die weitere EKG-Überwachung im Rahmen der Open-Label-Erweiterungsstudie BMN 111-205 eingestellt.</p> <p>- Die PK-Probenahme wurde eingestellt, da die PK von Vosoritid bei den Probanden in Studie BMN 111-205 seit 5 Jahren gut charakterisiert worden und zusätzliche PK-Stichproben in Studie BMN 111-205 keinen Mehrwert für das Verständnis der PK bei diesen Probanden bringen werden.</p> <p>-Text hinzugefügt, um darauf hinzuweisen, dass ab Woche 182 eine zusätzliche Blutprobe (fakultativ) für explorative Genomtests entnommen wird</p> <p>- Die Häufigkeit der Goniometrie wurde von einmal alle 6 Monate auf jährlich geändert, da bei Studie BMN 111-202/205 keine wesentliche Veränderung des Bewegungsumfangs des Ellenbogengelenks festgestellt wurde.</p> <p>- Die Häufigkeit der Probenahme von Kollagen Typ X, BSAP und cGMP wurde von alle 6 Monate auf einmal pro Jahr geändert und die Probenahme für die Urin-Biomarker CTXII und P1NP wurde gestrichen.</p> <p>- Das Besuchsschema wurde von einmal alle 13 Wochen auf einmal alle 26 Wochen nach mindestens dreijähriger Studienteilnahme (ab Woche 182) geändert.</p> <p>Begründung: Die Sicherheit des Arzneimittels wurde über einen langen Zeitraum hinweg nachgewiesen, so dass die Häufigkeit der Besuche reduziert werden kann.</p> <p>- Ereignisse von besonderem Interesse" aktualisiert in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" mit Hinzufügung von symptomatischer Hypotonie.</p> <p>Begründung: "Ereignisse von besonderem Interesse" wurde in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" aktualisiert, um das Programm anzugleichen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und die Klarheit durch die Verwendung eines standardisierten Begriffs zu erhöhen. Die symptomatische Hypotonie wurde in die Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aufgenommen, um das Programm anzugleichen und eine besser organisierte Erfassung der Falldetails zu ermöglichen.</p> <p>- Administrative Aktualisierungen wurden vorgenommen, um die Klarheit und Konsistenz zu verbessern</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Personen, die für die Teilnahme an der Studie in Frage kommen, müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abgeschlossene, 24-monatige (\pm 14 Tage) Behandlung mit Vosoritid in der Studie BMN 111-202 - Eltern bzw. der/die Erziehungsberechtigte(n) waren bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch Probanden unter 18 Jahren waren bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nachdem die Studie erklärt wurde und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Probanden, die während der Studie in ihrem Land die Volljährigkeit erreicht haben, werden gebeten, bei Erreichen der Volljährigkeit erneut ihre eigene schriftliche Einwilligung zu geben. - ACH, klinisch belegt und bestätigt durch einen Gentest - Wenn sexuell aktiv, Bereitschaft, während der Teilnahme an der Studie eine hochwirksame Empfängnisverhütung zu verwenden - Frauen, die ≥ 10 Jahre alt waren oder mit der Menstruation begonnen hatten, mussten einen negativen Schwangerschaftstest beim Screening-Besuch vorlegen und bereit sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen - Willens und in der Lage, alle Studienverfahren durchzuführen - Betreuungspersonen sind bereit, täglich Injektionen zu verabreichen und das erforderliche Training zu absolvieren <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Personen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, durften nicht an der Studie teilnehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erforderlicher Einsatz eines Prüfpräparates vor Abschluss des Studienzeitraums - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Gleichzeitig bestehende Krankheiten oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Sicherheitsbewertungen beeinträchtigen würden oder den Probanden prädisponieren würden für Hypotonie (z. B. kürzlich aufgetretene Gastroenteritis oder Dehydratation aus irgendeinem Grund)</p> <p>- Dauerhaftes Absetzen von Vosoritid während der Studie BMN 111-202</p> <p>- Zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs schwanger oder stillend oder mit der Absicht, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie schwanger zu werden (selbst oder Partnerin)</p> <p>Aktuelle chronische Therapie mit einem der folgenden Medikamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensive Medikamente • ACE-Hemmer • Angiotensin-II-Rezeptorblocker • Diuretika • Beta-Blocker • Kalziumkanal-Blocker • Kardiale Glykoside • Systemische Anticholinergika • alle Medikamente, die die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Medikamente, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc Neun Studienzentren in vier Ländern (USA, Australien, Vereinigtes Königreich, Frankreich).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Während der Studie erhalten alle Probanden Vosoritid. Das normale Dosierungsschema ist eine einzelne, tägliche SC-Injektion, die an 7 Tagen pro Woche verabreicht wird. Die Probanden erhielten weiterhin die gleiche Dosis von Vosoritid, die sie nach Abschluss der Studie BMN 111-202 erhalten hatten:</p> <p>Kohorte 1: 15 µg/kg Kohorte 2: 15 µg/kg Kohorte 3: 15 µg/kg Kohorte 4: 30 µg/kg (15 µg/kg von Woche 182/Monat 42 an – Protokolländerung 5)</p> <p>Nach der Verabreichung jeder Dosis wurden die Probanden mindestens 30 Minuten lang beobachtet.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle	<u>Primärer Endpunkt:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von täglichen SC-Injektionen von Vosoritid bei Kindern mit ACH. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - AGV - Wachstumsparameter - Körperproportionen (Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge, von Oberschenkel- zu Unterschenkellänge und von Ober- zu Unterkörpersegment) <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Knochenmineraldichte (BMD) - Morphologie der Wachstumsplatte - Wachstum der langen Knochen und Morphologie der Wirbelsäule - Schlafapnoe - Bewegungsumfang des Ellbogengelenks - Knochenstoffwechsel und pharmakodynamische Biomarker von Vosoritid - Auswertung genomischer Biomarker - Beurteilung des Langzeitdosis-Expositions-Profiles und der Immunogenität von Vosoritid, sowie die Auswirkungen auf Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeitsmessungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> - Kategorie Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurde per Protokolländerung 2 hinzugefügt, um knochenbezogene Sicherheitsereignisse zu beschreiben und sicherzustellen, dass sie zügig gemeldet und vom Sponsor überprüft werden. - Die Auswertung von genomischen Biomarkern wurde per Protokolländerung 3 zu den explorativen Zielkriterien hinzugefügt, um genetische Faktoren besser zu verstehen, die die Wirksamkeit und/oder Sicherheit der Behandlung beeinflussen können. Per Protokolländerung 4 wurde das N-terminale Propeptid des natriuretischen Peptids vom C-Typ [NTproCNP] aus den gesammelten explorativen Biomarkern entfernt (damit unnötige Blutentnahme eliminiert; es wurde früher als Biomarker evaluiert, hat aber keine brauchbaren Daten geliefert) - Per Protokolländerung 5 wurden Ereignisse von besonderem Interesse aktualisiert in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" mit Hinzufügung von symptomatischer Hypotonie. <p>Begründung: "Ereignisse von besonderem Interesse" wurde in "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" aktualisiert, um das Programm anzugleichen und die Klarheit durch die Verwendung eines standardisierten Begriffs zu erhöhen. Die symptomatische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypotonie wurde in die Liste der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aufgenommen, um das Programm anzugleichen und eine besser organisierte Erfassung der Falldetails zu ermöglichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Berechnung der Fallzahlen durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studie 111 205 ist laufend. Die Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 20. November 2019.</p> <p>Die Ergebnisse für die Endpunkte Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, z-Score Körpergröße und Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment basieren auf dem Datenschnitt vom 25. Februar 2022.</p> <p>Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee, DMC) fungiert als Beratungsgremium für BioMarin und liefert Beiträge zu den in der Studie gesammelten Sicherheitsdaten. Die Überprüfung der Daten durch das DMC erfolgt in regelmäßigen Abständen während der Studie (etwa alle 6 Monate).</p> <p><u>Abbruchkriterien</u></p> <p>Prüfer oder Probanden können die Verabreichung des Prüfpräparats jederzeit unterbrechen oder beenden. Zu den Gründen gehören u. a. die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Proband erreicht NFAH, nachgewiesen durch (1) verringerte AGV (AGV <1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, und (2) Wachstumsplattenfusion, wie durch Röntgenaufnahmen des distalen Femurs und der proximalen Tibia beurteilt. Im Falle einer Diskordanz zwischen Bildgebung und AGV wird die Fortsetzung der Studie mit dem BioMarin Medical Monitor, dem Principal Investigator und dem DMC besprochen. - Proband hat ein schwerwiegendes oder nicht tolerierbares unerwünschtes Ereignis durch Vosoritid. - Der Proband benötigt ein Medikament oder ein medizinisches Verfahren, das nach dem Prüfplan verboten ist. - Der Proband hält sich nicht an die im Protokoll festgelegten Studienanforderungen. - Proband ist für die Nachverfolgung verloren - Proband wird schwanger
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde kein Randomisierungsplan erstellt. Alle Probanden erhielten weiterhin dieselbe stabile Dosis Vosoritid, die sie nach Abschluss der Studie BMN 111-202 erhalten hatten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend Die Studie BMN 111-205 ist eine unverblindete Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse Populationen:</u> <u>Full Analysis Set (FAS):</u> Die FAS-Population ist nach dem Intention-to-treat-Prinzip definiert und umfasst alle eingeschriebenen Probanden, die für die Teilnahme an Studie BMN 111-205 eingewilligt haben. FAS wird für die Analyse der Baseline-Charakteristika und Wirksamkeitsdaten verwendet. <u>Safety-Population:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Sicherheitspopulation ist definiert als alle FAS-Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studie BMN 111-205 erhalten haben.</p> <p><u>PK-Analyse Population:</u></p> <p>Die PK-Population ist definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare PK-Konzentration in Studie BMN 111-205 haben.</p> <p><u>Immunogenitäts-Population:</u></p> <p>Die Immunogenitätspopulation ist definiert als alle Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare Immunogenitätsprobe in Studie BMN 111-205 haben.</p> <p><u>Allgemeine Methoden:</u></p> <p>Zusammenfassende Tabellen und Abbildungen werden für die BMN 111-202-Kohorten (1, 2, 3 und 4) und insgesamt dargestellt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die zusammenfassenden Tabellen enthalten alle Beurteilungen bis zu 45 Tage nach Abbruch der Behandlung oder Datum der Gliedmaßenverlängerung oder des Beginns von Wachstumstherapien (Wachstumshormon oder Gonadotropin-Releasing-Hormon), je nachdem, welches dieser 3 Daten zuerst eintritt. Die Auflistung umfasst alle berichteten Daten.</p> <p>Die Wachstumsparameter werden bei jeder Beurteilung 2-mal gemessen. Der Mittelwert aus diesen 2 Bewertungen wird für die Zusammenfassungen und Analysen verwendet. Falls nur eine Bewertung verfügbar ist, wird die individuelle Bewertung genommen.</p> <p>Alle Wirksamkeitsendpunkte werden mittels der FAS-Population bewertet. Zusammenfassende Tabellen für jeden Wachstumsparameter (mit Ausnahme von AGV) umfassen 6 monatliche Beurteilungen. Für AGV enthalten sie 12-Monats-Intervall-AGV und kumulative AGV von Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie BMN 111-901 (-12 Monate, -6 Monate) - Studie BMN 111-202 (Baseline, 6, 12, 18 und 24 Monate) - Studie BMN 111-205 (30, 36, 42, 48 Monate, etc.) <p>Es werden Box- und Whisker-Diagramme (für 12-Monats-Intervall-AGV und für kumulative AGV) sowie Liniendiagramme (Mittelwert und SD) für jede Auswertung per Kohorte erstellt. Baseline Wachstumsmessungen sind die letzten Messungen vor der ersten Medikamenteneinnahme in Studie BMN 111-202, die alle beim Screening durchgeführt wurden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Zusammenfassungen beziehen sich auf kontinuierliche Daten und enthalten die Anzahl der Probanden mit Datenerhebungen, Mittelwert, SD, Median, Q1, Q3, Minimum, Maximum und 95% Konfidenzintervalle für die Veränderung im Vergleich zu Baseline. Die Auflistung umfasst alle geplanten und ungeplanten Untersuchungen und werden nach Kohorte, Proband und Besuchsdatum geordnet.</p> <p>Veränderung im Vergleich zu Baseline innerhalb der Kohorte alle 12 Monate für das Intervall AGV und alle 6 Monate für die Endpunkte AGV (kumulativ), Körpergröße z-Score, Ober- zu Unterkörperverhältnis und Stehhöhe wird mit einem gepaarten t-Test getestet und zweiseitige p-Werte werden angegeben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Konsistenz des Behandlungseffekts von Vosoritid auf die AGV wurde für Subgruppen nach</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Altersgruppe an Baseline (≥ 5 bis < 8, ≥ 8 bis < 11, ≥ 11 bis < 15, ≥ 15 bis < 18 Jahre) - Baseline-Wert AGV (≤ 3.5, > 3.5 bis ≤ 4.5, > 4.5) - Baseline z-Score Körpergröße (≤ -6, > -6 bis ≤ -5, > -5 bis ≤ -4, > -4) <p>untersucht.</p> <p>Der Fokus liegt auf den Ergebnissen bis Monat 48, danach nimmt die Anzahl der Probanden innerhalb jeder Subgruppe ab; zum Zeitpunkt des Cut-offs der Daten (20. November 2019) hatten 29/30 Probanden, die die Behandlung fortsetzten, Daten für den Besuch in Monat 48.</p> <p>Post-hoc Analyse des z-Scores für Körpergröße mit Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Achondroplasie-Referenzdaten.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>a) Rekrutierte Probanden: 30</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorte 1: 6 Kohorte 2: 6 Kohorte 3: 10 Kohorte 4: 8 <p>b) Anzahl der Probanden die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kohorte 1: 6 Kohorte 2: 6 Kohorte 3: 10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorte 4: 8 c) Anzahl Probanden die weiterhin an der Studie teilnehmen: Kohorte 1: 2 Kohorte 2: 3 Kohorte 3: 5 Kohorte 4: 6 Alle Kohorten: 16
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studienmedikationsabbruch: Kohorte 1: n=4 (davon n=4 Studienabbruch) (n=3 Entscheidung der Probanden n=1 Erreichen der NFAH) Kohorte 2: n=3 (davon n=3 Studienabbruch) (n=2 Entscheidung der Probanden n=1 Erreichen der NFAH) Kohorte 3: n=5(davon n=2 Studienabbruch) (n=1 bei der Nachverfolgung verloren n=1 Erreichen der NFAH n=1 Entscheidung des Arztes n=1 Unerwünschtes Ereignis n=1 Bedenken wegen COVID-19/Reiseunwillig) Kohorte 4: n=2(davon n=1 Studienabbruch) (n=2 Entscheidung des Patienten)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Einschluss: 25 Jan 2016 Letzte Dosis verabreicht: 02 Okt 2017 Studienende: Laufend Zwischenbericht basierend auf dem Datum des Stichtages: 20. Nov 2019 Aktualisierter Bericht über die Wirksamkeit mit dem Stichtag: 25. Feb 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufend
a: nach CONSORT 2010. Quelle: Interim CSR BMN 111-205 vom 21. Mai 2020; Datenschnitt: 20. November 2019 und Efficacy Update Report 111-205 vom 25. Februar 2022		

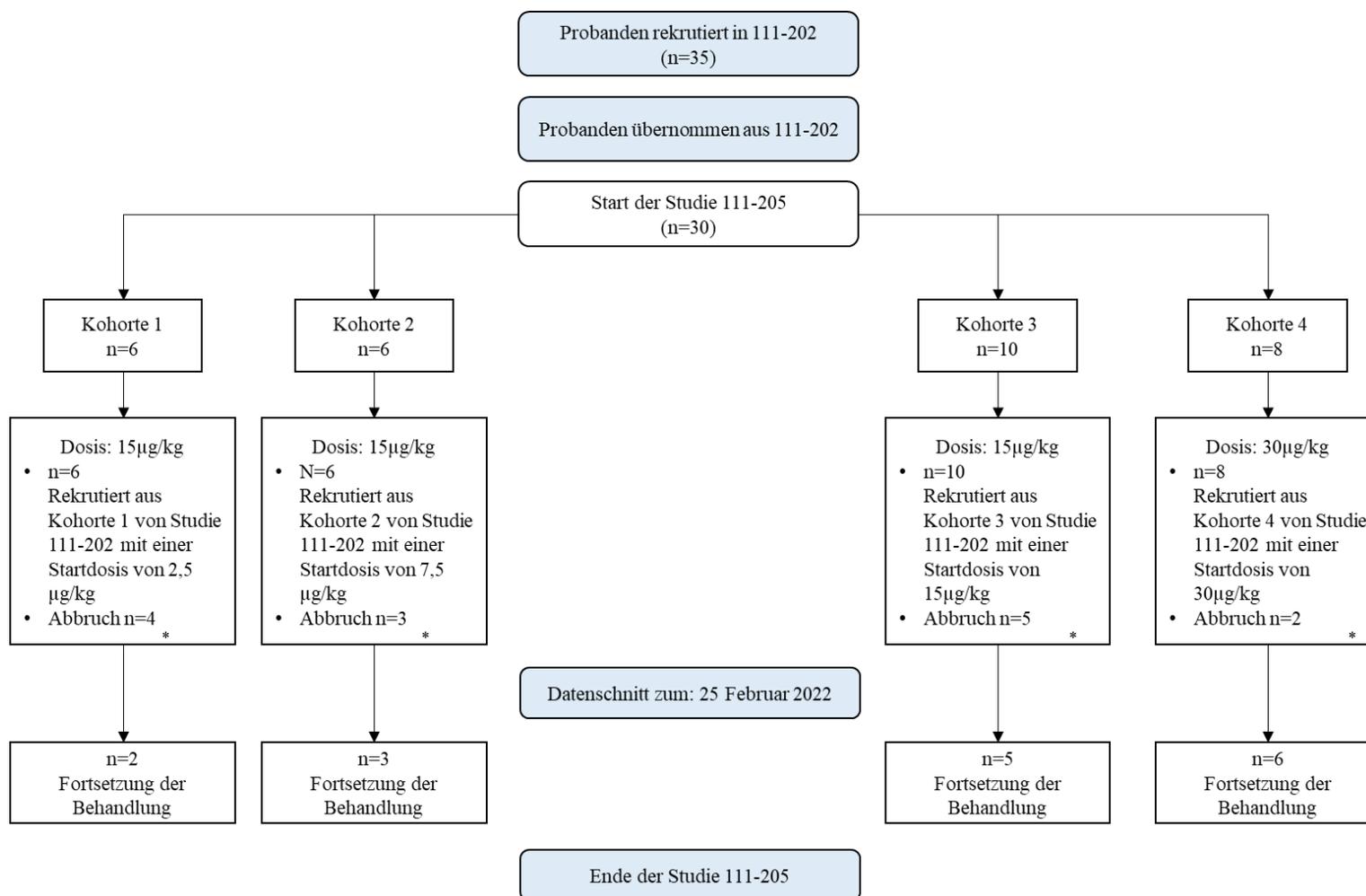


Abbildung 4-52: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-205

Quelle: Efficacy Update Report BMN 111-205; Datenschnitt: 25. Februar 2022 Abbildung 3.1.1

* Abbruchgründe: Kohorte 1: Erreichen der NFAH: 1 (16.7%), Probandenentscheidung: 3 (50%); Kohorte 2: Erreichen der NFAH: 1 (16.7%), Probandenentscheidung: 2 (33.3%); Kohorte 3: Erreichen der NFAH: 1 (10%), Unerwünschtes Ereignis: 1 (10%), Verloren in der Nachverfolgung: 1 (10%), Arztentscheidung: 1 (10%), Reiseunwillig (COVID): 1 (10%); Kohorte 4: Probandenentscheidung: 2 (25%)

Studie BMN 111-206

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BMN 111-206 (NCT03583697), EudraCT 2016-003826-18)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Sicherheit von Vosoritid und seine Auswirkung auf das Wachstum bei Säuglingen und Kleinkindern mit ACH, im Alter von 0 bis <60 Monaten (5 Jahre).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie BMN 111-206 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie bei der die Kinder je nach Alter beim Screening in drei Kohorten eingeteilt und gestaffelt rekrutiert wurden, beginnend mit der ältesten Population.</p> <p><u>Kohorte 1:</u> Kinder im Alter von ≥ 24 bis <60 Monaten (n=35 insgesamt: 4 Sentinel-Probanden, die unverblindet Vosoritid erhielten, 15 Probanden randomisiert zu Vosoritid und 16 Probanden randomisiert zu Placebo), stratifiziert nach Alter (≥ 24 bis <36 Monate und ≥ 36 Monate bis <60 Monate).</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Kinder im Alter von ≥ 6 bis <24 Monaten (n=20 insgesamt: 4 Sentinel-Probanden, die unverblindet Vosoritid erhielten, 8 Probanden randomisiert zu Vosoritid und 8 Probanden randomisiert zu Placebo, stratifiziert nach Alter (≥ 6 Monate bis <15 Monate und ≥ 15 Monate bis <24 Monate)</p> <p><u>Kohorte 3:</u> Kinder im Alter von 0 bis <6 Monaten (n=20 insgesamt: 3 Sentinel-Probanden, die unverblindet Vosoritid erhielten, 9 Probanden randomisiert zu Vosoritid und 8 Probanden randomisiert zu Placebo. Die Behandlung beginnt im Alter von ≥ 3 Monaten bis <6 Monaten nach 3 Monaten Beobachtung.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab insgesamt 2 Protokolländerungen:</p> <p><u>Protokolländerung 1, 16. August 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die untere Altersgrenze der teilnehmenden Probanden, die unmittelbar vor Studienbeginn eine ≥ 6-monatige Wachstumsbeurteilung in BMN 111-901 haben, wurde von ≥ 3 Monaten auf ≥ 6 Monate geändert. Zur Harmonisierung des Roll-over von Probanden von BMN 111-901 auf BMN 111-206 in jeder Kohorte. - Die Formulierung wurde aktualisiert, um anzugeben, dass keine zwei Sentinel-Probanden am selben Tag für eine Kohorte dosiert werden. Um eine Mindestdauer der Sicherheitsbeobachtung vor der Verabreichung des nächsten Probanden zu erzwingen, würden die Sentinel-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Probanden in jeder Kohorte die jüngsten Kinder sein, die bisher mit Vosoritid behandelt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Echokardiogramm wird bei der Sicherheitsbeobachtung in Woche 56 und bei der vorzeitigen Beendigung der Behandlung durchgeführt. Um eine Überwachung auf unbeabsichtigte unerwünschte anatomische oder funktionelle kardiale Nebenwirkungen zum Zeitpunkt des Studienabschlusses zu ermöglichen. - Die Verwendung von Restplasmaproben für die Bestimmung von cGMP-PD-Biomarkern in allen Altersgruppen wurde den Verfahren hinzugefügt. Die Verwendung der Restprobe ermöglichte PD-Bewertungen bei Säuglingen ohne zeitgesteuerte Urinsammlung. Die Bewertungen der Säuglingsgruppe konnten dann mit allen Altersgruppen verglichen werden. - Eine Anti-Vosoritid-Immunogenitätsuntersuchung wurde in Woche 3 hinzugefügt. Die Bewertung der Immunogenität in Woche 3 wurde hinzugefügt, um frühe Anti-Vosoritid-Immunantworten in diesem Altersbereich der Probandenpopulation mit ACH zu charakterisieren. - Biomarker für den Knochenstoffwechsel im Urin, pharmakodynamische Biomarker für Vosoritid im Urin und Untersuchungen der Urinchemie wurden in Woche 39 hinzugefügt. Um PD-Bewertungen bei jedem Besuch zu erhalten, bei dem PK gesammelt wird, und um Kreatinin-Konzentrationen für cGMP-Berechnungen zu erhalten. - Die für Woche 26 vorgesehene Schlafstudie wurde entfernt. Minimierung der Studienbelastung für die Studienteilnehmer, Familien und Betreuer, da nur zwei Polysomnographie-Untersuchungen erforderlich sind, um die Studienziele zu erreichen. Eine Untersuchung wurde zu Studienbeginn und eine in Woche 52 durchgeführt. - DXA-Scans beinhalten keine Tibia-Scans mehr. Der Tibia-Scan wurde entfernt, da DXA-Geräte nicht in der Lage sind, den Scan korrekt durchzuführen. - Wenn der BMN 111-901-Besuch, bei dem der Proband in BMN 111-206 eintrat, und der BMN 111-206-Screening-Besuch am selben Tag stattfanden, wurden die beiden Besuchen gemeinsamen Verfahren nur einmal durchgeführt. Um sicherzustellen, dass doppelte Studienverfahren, einschließlich Blutentnahmen, in dieser Säuglings- und Kleinkindpopulation nicht unnötig wiederholt wurden. - An Tagen, an denen PK-Proben genommen wurden, wurde das EKG innerhalb eines 5-Minuten-Fensters vor der 30-minütigen PK-Bewertung durchgeführt. Dieser Zeitpunkt ermöglicht eine EKG-Bewertung in Relation zu Vosoritid Cmax.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Ausschlusskriterium Nr. 6 wurde von "...wie vom Prüfarzt auf der Grundlage der folgenden Beurteilungen bestimmt..." auf (...wie vom Prüfarzt bestimmt und durch die folgenden Beurteilungen informiert...) geändert. Die Entscheidung darüber, ob das Vorhandensein einer zervikomedullären Kompression wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff erfordert, wird durch die körperliche Untersuchung, die Polysomnographie und die MRT begründet. Um klarzustellen, dass es sich hierbei um eine klinische Entscheidung handelt, die auf der Grundlage von Anzeichen, Symptomen und Untersuchungen getroffen werden muss und nicht allein auf einem abnormalen Befund in einem MRT basiert.</p> <p>- Das Ausschlusskriterium #15 wurde überarbeitet, um zervikomedulläre Dekompressionseingriffe einzuschließen (nur Kohorten 2 und 3). Es soll klargestellt werden, dass Kinder mit vorheriger zervikomedullärer Dekompressionsoperation nicht zur Teilnahme an der Studie in Kohorte 2 oder 3 berechtigt sind. Dies soll die formale Bewertung eines möglichen Behandlungseffekts auf das Foramen magnum mittels MRT bei Kindern in einem Alter ermöglichen, in dem das Foramen magnum noch schnell wächst. Da sich die Synchronosen um das Foramen magnum bereits nach dem Alter von zwei Jahren schließen, können Probanden mit vorheriger zervikomedullärer Dekompressionsoperation nur nach Diskussion und Zustimmung des medizinischen Monitors in Kohorte 1 zugelassen werden.</p> <p>- Einschluss-/Ausschlusskriterien wurden für Probanden der Kohorte 3 hinzugefügt, die sich in den Beobachtungszeitraum einschreiben. Diese Kriterien werden in unserer Beobachtungsstudie BMN 111-901 verwendet und gelten nur für Probanden der Kohorte 3, die sich im Beobachtungszeitraum BMN 111-206 anmelden.</p> <p>- Eine Tabelle mit eingeschränkten Medikamenten, einschließlich Wachstumshormon, wurde hinzugefügt. Um sicherzustellen, dass kein Wachstumshormon gleichzeitig verwendet wird.</p> <p>- Für Probanden, die in Kohorte 3 (0 bis <6 Monate alt) eingeschrieben wurden, sollte der Erfassungszeitraum für alle UEs nach Einholung der informierten Zustimmung beginnen. Erfassung und Dokumentation aller SUEs, um bei diesen Probanden vor der Verabreichung des Studienmedikaments eine robuste Baseline für den natürlichen Verlauf zu erstellen.</p> <p><u>Protokolländerung 2, 08. Februar 2019</u></p> <p>- Die folgenden Explorativen Endpunkte wurden zu sekundären Endpunkten umgewandelt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirkung von Vosoritid auf Wachstumsparameter und Körperproportionen, einschließlich der Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Segment gegenüber Baseline. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf Schlafapnoe. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf die Schädel- und Hirnmorphologie, einschließlich Foramen magnum, Ventrikel- und Hirnparenchym-Dimensionen. • Beschreiben der Häufigkeit von chirurgischen Eingriffen, einschließlich zervikaler Dekompression, Adenotonsilektomie und Typanostomie <p>Aufgrund der Bedeutung der klinischen und morbiden Ergebnisse bei ACH wurden alle Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von den explorativen zu den sekundären Endpunkten verschoben.</p> <p>- Die sekundären bildgebenden Bewertungsverfahren, mit Ausnahme der MRT-Bewertung, wurden in den Abschnitt für sekundäre Sicherheitsvariablen verschoben. Die bildgebende Beurteilung der Hüfte wurde entfernt, die Röntgenbeurteilung wurde modifiziert, um das Wachstum der langen Knochen einzubeziehen, und die DXA-Beurteilung würde nicht mehr den Unterarm umfassen. Außerdem wurde der Absatz, der die Möglichkeit nicht-radiologischer Beurteilungsmethoden für Probanden in Kohorte 3 diskutiert, gestrichen. Bildgebende Untersuchungen, mit Ausnahme der MRT, bewerteten die Sicherheit von Vosoritid durch Identifizierung von Knochenpathologien, Morphologien, BMD und BMC. Die Röntgenuntersuchung des Beckens diente dazu, die Strahlenbelastung der Probanden zu reduzieren, da der Femurkopf auf Röntgenaufnahmen der unteren Extremitäten abgebildet wird. Die DXA des Unterarms wurde ebenfalls entfernt. Damit wurde den Bedenken hinsichtlich einer übermäßigen Strahlenbelastung Rechnung getragen.</p> <p>- Die Screening-Untersuchung an Baseline der Hüfte mit Röntgenaufnahme des Beckens wurde entfernt. Die Eliminierung der Röntgenaufnahmen des Beckens bei der Vorsorgeuntersuchung würde dazu beitragen, die Strahlenbelastung der Studienteilnehmer zu minimieren.</p> <p>- Die Fußnoten wurden geändert, um die Verfahren zu modifizieren und um Besuche zur vorzeitigen Beendigung (ETV) für anthropomorphe Messungen, DXA und Röntgenaufnahmen hinzuzufügen. Die Änderungen bei den ETVs wurden vorgenommen, um BMN 111-206 mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderen Studien im klinischen Programm abzustimmen. Änderungen bei den Röntgen- und DXA-Verfahren würden auch dazu beitragen, die Strahlenbelastung für die Studienteilnehmer zu minimieren.</p> <p>- Die sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden aktualisiert, um den Änderungen der sekundären Endpunkte zu entsprechen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien, die alle erfüllt sein mussten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose ACH, bestätigt durch einen Gentest. Wurden die Probanden zuvor genetisch getestet, müssen sie einen Laborbericht von einem zertifizierten Labor haben, in dem die studienspezifische Mutation dokumentiert ist. - Alter 0 bis <60 Monate, bei Studienbeginn (Tag 1) - Probanden der Kohorte 1 und 2 müssen eine mindestens 6-monatige Wachstumsbeobachtung vor der Behandlung in BMN 111-901 unmittelbar vor dem Screening haben und eine dokumentierte Messung der Größe/Körperlänge mindestens 6 Monate vor dem Screeningvisite für BMN 111-206 haben. Probanden der Kohorte 3 müssen einen Beobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten vor der Behandlung haben. Dieser Beobachtungszeitraum kann entweder (1) durch die vorherige Einschreibung in BMN 111-901 oder (2) durch die Einschreibung in diese BMN 111-206 für ein Minimum von 3 Monaten behandlungsfreier Beobachtung vor Beginn der Behandlung erreicht werden. - Eltern oder Erziehungsberechtigte (und die Probanden selbst, falls von den örtlichen Vorschriften oder der Ethikkommission gefordert) sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung nach Aufklärung über die Art der Studie und vor der Durchführung eines forschungsbezogenen Verfahrens abzugeben. - Bereitschaft und Fähigkeit, alle Studienabläufe so weit wie physisch möglich durchzuführen. - Eltern bzw. der/die Erziehungsberechtigte(n) sind bereit, den Probanden täglich Injektionen zu verabreichen und die erforderliche Schulung zu absolvieren. <p><u>Probanden, die für die Teilnahme an Kohorte 3 von BMN 111-206 in Frage kommen, müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eltern oder Erziehungsberechtigte, die bereit und in der Lage sind, eine schriftliche, unterschriebene Einwilligung nach Aufklärung über die Art der Studie und vor der Durchführung eines forschungsbezogenen Verfahrens zu geben. Außerdem bereit und in der Lage, eine schriftliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zustimmung (falls zutreffend) zu erteilen, nachdem die Art der Studie erklärt wurde und bevor ein forschungsbezogenes Verfahren durchgeführt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geburt bis zu einem Alter von ≤ 3 Monaten bei Studienbeginn. - Diagnose ACH, bestätigt durch einen Gentest. - Bereit und in der Lage, alle Studienprozeduren so weit wie körperlich möglich durchzuführen <p><u>Ausschlusskriterien (bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war eine Teilnahme nicht möglich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypochondroplasie oder eine andere Kleinwuchserkrankung als ACH (z. B. Trisomie 21 und Pseudoachondroplasie) - Proband wiegt $< 5,0\text{kg}$ (Kohorte 1 und 2) oder $< 4,0\text{kg}$ (Kohorte 3) - Einer der folgenden Punkte trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose oder Hyperthyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Entzündliche Autoimmunerkrankungen (einschließlich Zöliakie, systemischer Lupus erythematodes (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie usw.) • Entzündliche Darmerkrankung (IBD) • Autonome Neuropathie - Eine der folgenden Vorerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz definiert als Serumkreatinin $> 2\text{ mg/dL}$ • Chronische Anämie oder Hämoglobin (Hgb) $< 10,0\text{ g/dL}$ (basierend auf der klinischen Laboruntersuchung) • Systolischer Ausgangsblutdruck unterhalb des alters- und geschlechtsspezifischen Normalbereichs oder rezidivierende symptomatische Hypotonie (definiert als Episoden von niedrigem Blutdruck, die im Allgemeinen von Symptomen wie Schwindel und Ohnmacht begleitet werden) oder rezidivierende symptomatische orthostatische Hypotension • Herz- oder Gefäßerkrankungen, einschließlich der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale Dysfunktion (abnormales Echokardiogramm, das vom Prüfarzt und dem medizinischen Betreuer als klinisch signifikant eingestuft wird) bei der Screening-Visite ○ Hypertrophe Kardiomyopathie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmonale Hypertonie <ul style="list-style-type: none"> ○ Angeborene Herzerkrankung mit anhaltender kardialer Dysfunktion ○ Zerebrovaskuläre Erkrankung ○ Aorteninsuffizienz oder andere klinisch signifikante Klappenfunktionsstörung ○ Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen <p>- Klinisch signifikanter Befund oder Arrhythmie, die auf eine abnorme Herzfunktion oder -leitung hinweisen oder QTc-F >450 msec im Screening-Elektrokardiogramm (EKG).</p> <p>- Hinweise auf eine zervikomedulläre Kompression, die wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff innerhalb von 60 Tagen nach dem Screening erfordert, wie vom Prüfarzt bestimmt und durch die folgenden Bewertungen belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung (z. B. neurologische Befunde wie Klonus, Opisthotonus, übersteigerte Reflexe und erweiterte Gesichtsvenen) • Polysomnographie (z. B. bei schwerer zentraler Schlafapnoe) • Magnetresonanztomographie (MRT), die das Vorhandensein einer schweren zervikomedulläre Kompression oder Rückenmarkschädigung anzeigt <p>- Einen instabilen medizinischen Zustand, der wahrscheinlich einen chirurgischen Eingriff in den nächsten 6 Monaten erfordert, oder eine geplante Wirbelsäulen- oder Langknochenoperation (d. h. eine Operation, die eine signifikante Störung der Knochenrinde beinhaltet) während des Studienzeitraums.</p> <p>- Einen dokumentierten unkorrigierten Vitamin-D-Mangel haben: 25(OH)D ≤15 ng/mL (37,5 nmol/L)</p> <p>- Es wird ein anderes Prüfpräparat vor Beendigung des Studienzeitraums benötigt.</p> <p>- Innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening-Besuch wurde ein anderes Prüfpräparat oder ein medizinisches Prüfgerät erhalten.</p> <p>- Zu irgendeinem Zeitpunkt wurde ein anderes Prüfpräparat oder ein medizinisches Prüfgerät zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs verwendet.</p> <p>- Aktuelle chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten oder anderen Medikamenten, die nach Einschätzung des Prüfers die Sicherheit oder Fähigkeit des Probanden zur Teilnahme an dieser klinischen Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>- Behandlung mit Wachstumshormon, insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 oder anabolen Steroiden in den letzten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 Monaten oder Behandlung von mehr als 3 Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel) in den vorangegangenen 12 Monaten. - Eine zervikomedulläre Dekompressionsoperation (nur Kohorte 2 und 3), eine Wirbelsäulen- oder Langknochenoperation (d. h. eine Operation mit Unterbrechung der Knochenrinde) oder eine knochenbezogene Operation mit chronischen Komplikationen durchgeführt HINWEIS: Probanden mit vorheriger zervikomedullärer Dekompression können nur nach Rücksprache und in Absprache mit dem medizinischen Betreuer in Kohorte 1 aufgenommen werden - Eine bereits erhaltene oder geplante gliedmaßenverlängernde Operationen während des Studienzeitraums - Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb 6 Monate vor dem Screening - Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin größer als der obere Grenzwert (ULN) beim Screening (außer bei Probanden mit einer bekannten Gilberts-Anamnese oder Neugeborenen, die in Kohorte 3 zum Screening kommen) - Hinweise auf eine schwere, unbehandelte Schlafapnoe oder in den 2 Monaten vor dem Screening eine neu begonnene Schlafapnoe-Behandlung (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP] oder schlafapnoemildernde Operation) - Aktuelle Malignität, Malignität in der Vorgeschichte oder derzeitige Abklärung eines Verdachts auf eine bösartige Erkrankung - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Vosoritid oder seine Hilfsstoffe - Vorgeschichte einer Hüftoperationen oder Hüftdysplasie - klinisch signifikante Hüftverletzung in den letzten 30 Tagen vor dem Screening - Anamnese einer Epiphysenlösung des Femurkopfs oder avaskulärer Nekrose des Femurkopfes - Abnorme Befunde bei der klinischen Basisuntersuchung der Hüfte oder bei bildgebenden Untersuchungen, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft wurden - Gleichzeitige Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Unbedenklichkeitsprüfungen, aus welchem Grund auch immer, beeinträchtigen würden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt</p> <p><u>Probanden, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen, sind nicht zur Teilnahme an Kohorte 3 berechtigt:</u></p> <p>- Hypochondroplasie oder eine andere Kleinwuchserkrankung als ACH (z. B. Trisomie 21 und Pseudoachondroplasie)</p> <p>- Eine der folgenden Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Insulinpflichtiger Diabetes mellitus • Entzündliche Autoimmunerkrankungen (einschließlich Zöliakie, systemischer Lupus erythematodes (SLE), juvenile Dermatomyositis, Sklerodermie usw.) • Entzündliche Darmerkrankung (IBD) • Autonome Neuropathie <p>- Ein instabiler klinischer Zustand, der im Verlauf der Studie zu einem Eingriff führen könnte, einschließlich einer fortschreitenden zervikalen Markkompression</p> <p>- Eine der folgenden Vorerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz • Anämie <p>- Vorgeschichte mit einer Herz- oder Gefäßerkrankung, einschließlich der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiale Dysfunktion • Hypertrophe Kardiomyopathie • Angeborene Herzerkrankung • Zerebrovaskuläre Erkrankung, Aorteninsuffizienz • Klinisch signifikante atriale oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen <p>Aktuelle Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern, Diuretika, Betablockern, Kalziumkanalblockern, Herzglykosiden, systemischen Anticholinergika, jeglichen Medikamenten, die eine kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Medikamenten, die bekanntermaßen die Nierenfunktion verändern und von denen zu erwarten ist, dass sie für die Dauer der Studie andauern</p> <p>- Mehr als ein Monat Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide sind akzeptabel) in den vorangegangenen 3 Monaten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Begleitmedikation, die das QT/QTc-Intervall innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor dem Screening-Besuch verlängerte - Zu irgendeinem Zeitpunkt wurde ein anderes Prüfpräparat oder ein medizinisches Prüfgerät zur Behandlung von ACH oder Kleinwuchs verwendet - Geplante oder erwartete knochenbezogene Operationen (d. h. Operationen, bei denen die Knochenrinde zerstört wird) während des Studienzeitraums - Geplante oder zu erwartende gliedmaßenverlängernde Operation während des Studienzeitraums - Gleichzeitige Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie oder die Unbedenklichkeitsprüfungen, aus welchem Grund auch immer, beeinträchtigen würden - Ein Zustand oder Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc</p> <p>16 Studienzentren in vier Ländern (USA, Australien, Vereintes Königreich und Japan).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Vosoritid wurde als lyophilisiertes, konservierungsmittelfreies, weißes bis gelbes Pulver zur Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke und zur Verabreichung als subkutane Injektion geliefert.</p> <p>Vosoritid:</p> <p><u>Die Dosierung erfolgte je nach Alter:</u></p> <p><u>Kohorte 1:</u> 15 µg/kg/Tag</p> <p><u>Kohorte 2:</u> 15 µg/kg/Tag und 30 µg/kg/Tag (Die Teilnehmer der Kohorte 2 erhielten zunächst eine Dosis von 15 µg/kg/Tag, die nach der Überprüfung der Sicherheits- und PK-Daten auf 30 µg/kg/Tag angepasst und dann bei der Visite unmittelbar vor dem zweijährigen Geburtstag auf 15 µg/kg/Tag umgestellt wurde.)</p> <p><u>Kohorte 3:</u> 30 µg/kg/Tag (Alle Sentinel- und randomisierten Teilnehmer in Kohorte 3 erhielten 30 µg/kg/Tag.)</p> <p>Placebo:</p> <p>In der Placebo-Gruppe wurde lyophilisiertes, konservierungsmittelfreies, weißes bis gelbes Pulver zur Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke als subkutane Injektion (ohne aktiven Wirkstoff) verabreicht.</p> <p>Einmal täglich subkutane Injektion, wenn möglich zur gleichen Tageszeit.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Mit den folgenden Zielkriterien wird jeweils die mit Vosoritid behandelte Gruppe gegenüber den Kontrollpersonen in der Placebogruppe verglichen:</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid bei Kindern im Alter von 0 bis <60 Monaten mit ACH - Veränderung des Längen-/Körpergrößen-z-Scores in Woche 52 gegenüber Baseline <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der AGV in Woche 52 gegenüber Baseline - Auswirkung von Vosoritid auf die Knochenmorphologie/-qualität mittels Röntgen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) - Pharmakokinetik (PK) von Vosoritid bei Kindern im Alter von 0 bis <60 Monaten mit ACH - Beurteilung der Hüftfunktion - Untersuchung auf Hüft-, Oberschenkel- oder Knieschmerzen oder Veränderungen des Gangs - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Entwicklungsstatus und funktionelle Unabhängigkeit unter Verwendung altersspezifischer Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) und funktionellen Unabhängigkeit/QoL-Status (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition [Bayley-III]), Activity of Daily Living and Functional Independence Measure (Wee-FIM), Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL), Child Behavior Checklist (CBCL) - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Wirkung von Vosoritid auf den Knochenstoffwechsel und die pharmakodynamischen Biomarker von Vosoritid - Wachstumsparameter und Körperproportionen, einschließlich der Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment gegenüber Baseline - Wirkung von Vosoritid auf Schlafapnoe - Wirkung von Vosoritid auf die Schädel- und Hirnmorphologie, einschließlich Foramen magnum, Ventrikel- und Hirnparenchym-Dimensionen - Beschreiben der Häufigkeit von chirurgischen Eingriffen, einschließlich zervikaler Dekompression, Adenotonsillektomie und Tympanostomie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Explorative Endpunkte:</u> - Dokumentation von physischen und phänotypischen Veränderungen mit klinischer Fotografie (optional) - Auswertung genomischer Biomarker (optional)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- Die folgenden Explorativen Endpunkte wurden zu sekundären Endpunkten umgewandelt (Protokolländerung 2): <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirkung von Vosoritid auf Wachstumsparameter und Körperproportionen, einschließlich der Veränderung des Verhältnisses von oberem zu unterem Segment gegenüber Baseline. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf Schlafapnoe. • Bewerten der Wirkung von Vosoritid auf die Schädel- und Hirnmorphologie, einschließlich Foramen magnum, Ventrikel- und Hirnparenchym-Dimensionen. • Beschreiben der Häufigkeit von chirurgischen Eingriffen, einschließlich zervikaler Dekompression, Adenotonsilektomie und Typanostomie Aufgrund der Bedeutung der klinischen und morbiden Ergebnisse bei ACH wurden alle Endpunkte (mit Ausnahme der optionalen Bewertungen) von den explorativen zu den sekundären Endpunkten verschoben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für BMN 111-206 wurde keine formalen Berechnungen der Fallzahlen durchgeführt. Für die Teilnahme an der Studie waren ca. 70 Probanden geplant, die bei Studieneintritt 0 bis <60 Monate alt waren. Dies wurde als angemessen erachtet, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid in der Zielpopulation zu untersuchen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine formellen Zwischenanalysen zur Futilität/Wirksamkeit geplant. Zwei informelle Zwischenanalysen mit Daten aus den beiden Studien 111-206 und 111-208 wurden für die New Drug Application (NDA) bei der Food and Drug Administration (FDA) und Zulassungsanträge (MAA) bei der European Medicines Agency (EMA) (18. Dezember 2019) und für die Japan New Drug Application (JNDA) (11. November 2020) durchgeführt, wobei die Probanden verblindet blieben und es wurden keine Wirksamkeitsdaten für die randomisierten Probanden und die Post-Baseline-Listen mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datenstichtag für die Zwischenanalyse des vorliegenden Interim-Studienberichts war der 12. September 2019. Es lagen Daten für 8 Sentinel- und 36 der 70 geplanten randomisierten Patienten vor.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <p>Die Probanden (oder ihre gesetzlich bevollmächtigten Vertreter) konnten die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie jederzeit widerrufen, ohne dass ihnen dadurch Nachteile entstanden. Der Prüfer musste jeden Probanden, der darum bittet, von der Studie zurückziehen. Die Teilnahme eines Probanden an der Studie konnte jederzeit nach dem Ermessen des Prüfers und in Übereinstimmung mit seinem klinischen Urteil abgebrochen werden. Wenn möglich, sollten die für den Abbruchbesuch aufgeführten Tests und Bewertungen durchgeführt werden. BioMarin sollte so schnell wie möglich über alle Studienabbrüche informieren werden. Prüfer oder Prüfungsteilnehmer konnten die Verabreichung des Prüfpräparats jederzeit aussetzen oder beenden. Zu den Gründen, aus denen der Prüfer oder BioMarin einen Probanden von der Studienbehandlung in BMN 111-206 absetzen konnte, gehören u. a. die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Prüfungsteilnehmer erleidet ein schwerwiegendes oder unvertretbares unerwünschtes Ereignis aufgrund von Vosoritid, wie vom Prüfungsteilnehmer, Prüfer oder Sponsor bestimmt - Der Proband benötigt ein Medikament oder ein medizinisches Verfahren, das nach dem Prüfplan verboten ist - Der Proband hält sich nicht an die im Prüfplan festgelegten Studienanforderungen - Proband in der Nachverfolgung verloren
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte zentral durch einen unabhängigen Drittanbieter. Die Teilnehmer wurden mit Hilfe eines interaktiven Sprachantwort-/Webantwortsystems (IXRS) im Verhältnis 1:1 nach Altersgruppen randomisiert und erhielten eine Injektion mit Placebo oder Vosoritid.</p> <p>In Japan wurden die Teilnehmer für jede Kohorte separat randomisiert.</p> <p>Für die Sentinel-Teilnehmer war keine Randomisierung erforderlich, da alle Sentinel-Teilnehmer Vosoritid erhielten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Probanden wurden in drei Alterskohorten eingeteilt, basierend auf dem Alter beim Screening der Studie, und rekrutiert beginnend mit der ältesten Population. Die Kohorten 1 und 2 sind nach Alter stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Prüfarzt und andere an der Studie beteiligte Mitarbeiter blieben auch während des gesamten Verfahrens gegenüber dem Behandlungsrandomisierungscode verblindet. Im Falle einer medizinischen Notfallsituation, in der das Management des Probanden durch die Kenntnis der Behandlungszuweisung bestimmt oder wesentlich verändert werden würde, konnte der Prüfer die Verblindung ohne vorherige schriftliche Genehmigung des medizinischen Monitors aufheben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein unabhängiger Drittanbieter entwickelte den Randomisierungsplan, so dass BioMarin und das Personal vor Ort hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet blieben. Probanden wurden zentral randomisiert mit Stratifizierung durch eine Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelte Verblindung. Probanden und die Mitglieder der teilnehmenden Prüfstelle waren gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Sentinel-Probanden erhielten unverblindet Vosoritid, alle nachfolgenden Probanden waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vosoritid und Placebo wurden auf die gleiche Weise verpackt und etikettiert, mit der Studiennummer und einer eindeutigen Identifikationsnummer. Placebo war äußerlich mit Vosoritid vergleichbar und wurde auf die gleiche Weise rekonstituiert und enthielt alle Bestandteile des Arzneimittels mit Ausnahme von Vosoritid, einschließlich kommerziell beschafftem sterilem Wasser für Injektionszwecke.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden insgesamt 3 Analysepopulationen für alle Zusammenfassungen und Analysen verwendet: <u>FAS (Full Analysis Set)</u> - definiert nach dem Intention-to-Treat-Prinzip und umfasst alle eingeschlossenen Sentinel-Probanden und randomisierte Probanden mit einer unterschriebenen Einverständniserklärung für die Studie BMN 111-302.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das FAS wird zur Darstellung der Baseline-Charakteristika und der Wirksamkeitsdaten verwendet.</p> <p><u>Sicherheitspopulation</u></p> <p>- definiert als alle Probanden im FAS, die mindestens eine Dosis von Vosoritid in der Studie BMN 111-206 erhalten haben.</p> <p>Die Sicherheitspopulation wird für die Darstellung der Sicherheitszusammenfassungen verwendet.</p> <p><u>PK-Population</u></p> <p>- definiert als alle Sentinel-Probanden in der Sicherheitspopulation, die mindestens eine auswertbare PK-Konzentration aufweisen.</p> <p>Alle Auflistungen wurden für die Sentinel- und randomisierten Probanden getrennt. Die Probanden wurden nach Kohorte gruppiert.</p> <p>Statistische Tests waren nicht geplant. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Untersuchungen von Subgruppen:</u></p> <p>Die modellbasierten Analysen in der FAS-Population wurden nach Kohorten durchgeführt, und zusammenfassende Tabellen nach stratifiziertem Alter innerhalb von Kohorte 1 (≥ 24 Monate bis <36 Monate und ≥ 36 Monate bis <60 Monate) und Kohorte 2 (≥ 6 Monate bis <15 Monate und ≥ 15 Monate bis <24 Monate)</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) 75 Probanden randomisiert</p> <p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 4 (Unverblindet) • Vosoritid = 15 • Placebo = 16 <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 4 (Unverblindet) • Vosoritid = 8 • Placebo = 8 <p>Kohorte 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 3 (Unverblindet) • Vosoritid = 9 • Placebo = 8 <p>b) 75 Probanden behandelt</p> <p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 4 (Unverblindet)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vosoritid = 15 • Placebo = 16 Kohorte 2: <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 4 (Unverblindet) • Vosoritid = 8 • Placebo = 8 Kohorte 3: <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 3 (Unverblindet) • Vosoritid = 9 • Placebo = 8 c) 75 Probanden im FAS Kohorte 1: <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 4 (Unverblindet) • Vosoritid = 15 • Placebo = 16 Kohorte 2: <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 4 (Unverblindet) • Vosoritid = 8 • Placebo = 8 Kohorte 3: <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel = 3 (Unverblindet) • Vosoritid = 9 • Placebo = 8
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Kohorte 2, Placebo Gruppe: n=1 (Rücktritt des Patienten) Kohorte 3, Vosoritid Gruppe: n=1 (Plötzlicher Kindstod, ohne Zusammenhang)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Einschluss: 13 Juni 2018 Letzte Visite letzter Patient: 26 Januar 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplant abgeschlossen. Nach Abschluss der Studie waren die Teilnehmer aller Behandlungsgruppen berechtigt, Vosoritid in der Verlängerungsstudie 111-208 zu erhalten, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid über einen längeren Zeitraum zu untersuchen.
a: nach CONSORT 2010. Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022		

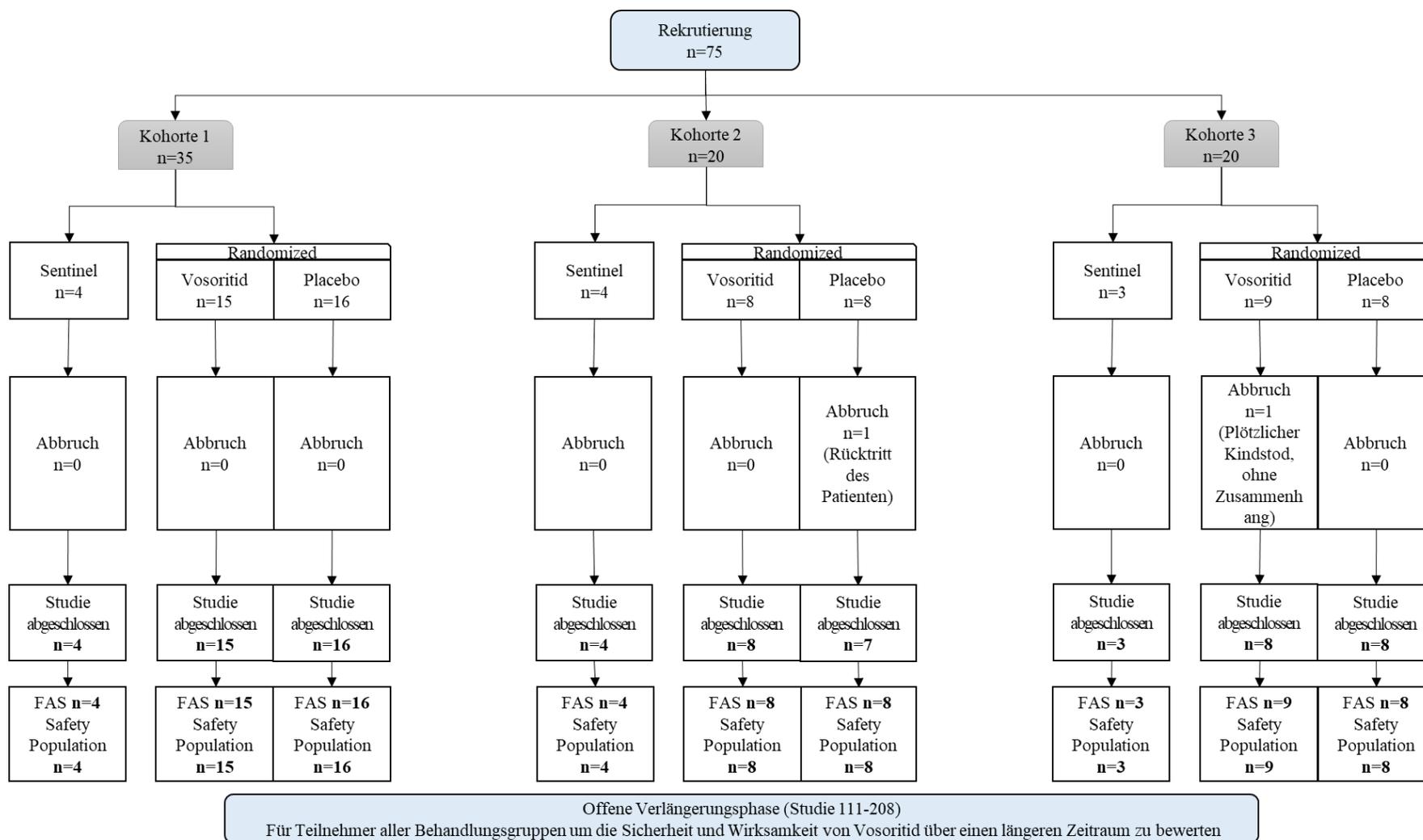


Abbildung 4-53: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-206

Quelle: CSR BMN 111-206 vom 18. Juli 2022; Tabelle 9.1.1, Tabelle 14.1.4.2, Tabelle 14.1.4.3, Tabelle 14.1.4.4

Studie BMN 111-208

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Injektion von Vosoritid bei Säuglingen und Kleinkindern mit Achondroplasie im Alter von 0 bis <5 Jahren, die bereits ein Jahr lang mit Vosoritid oder Placebo im Rahmen der randomisierten Phase 2-Studie BMN 111-206 behandelt wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie 111-208 ist eine offene, nicht randomisierte, multizentrische Langzeitverlängerungsstudie. Probanden, die ein Jahr mit Vosoritid oder Placebo in der randomisierten Phase 2-Studie BMN 111-206 behandelt wurden, wurden in die Verlängerungsstudie BMN 111-208 aufgenommen und erhalten eine altersgemäße (wie in Studie BMN 111-206 bestimmt) tägliche Dosis Vosoritid. Die Studienteilnahme dauert bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH) (definiert als Nachweis des Wachstumsplattenschlusses und <1,5 cm/Jahr AGV).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab eine Änderung des Studienprotokolls. <u>Protokolländerung 1, 19. Juli 2019:</u> - Die Probennahme für die Anti-Vosoritid-Immunogenität wurde von Tag 1 des Studienplans entfernt. Um die Belastung durch Blutentnahmen bei Kleinkindern zu verringern, wurde die Probenahme an Tag 1 gestrichen. Die Bewertung wurde bei der Baseline-Visite durchgeführt, war mit der PK-Entnahme abgeglichen und reichte daher für die Analyse aus. - „Tab only“ (Total Antibody) wurde aus dem Studienplan entfernt (Probanden, die die Behandlung abgebrochen haben, aber weiter an der Studie teilnehmen), Woche 52 und Studienende/ETV. Dies führt zur Harmonisierung der Entnahme von Immunogenitätsproben mit allen anderen Visiten in der Studie. - Verzögerungen bei der Baseline-Visite für BMN 111-208 sollten mit dem Medical Monitor besprochen werden. Dies ermöglicht Diskussionen mit dem Medical Monitor, bevor eine Entscheidung darüber getroffen wird, welche Beurteilungen wiederholt werden müssen, falls sich die Baseline-Visite verzögert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien, die alle erfüllt sein mussten:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Abgeschlossene Studie BMN 111-206 mit Prüfbehandlung (Vosoritid oder Placebo).</p> <p>- Eltern oder Erziehungsberechtigte sind bereit und in der Lage, eine schriftliche, unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Auch minderjährige Prüfungsteilnehmer sind bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen (falls von den örtlichen Bestimmungen oder dem IRB/der unabhängigen Ethik-Kommission gefordert), nach Erklärung der Studie und vor Durchführung studienbezogener Maßnahmen. Probanden, die in ihrem Land die Volljährigkeit während der Studie erreichen, werden bei Erreichen der gesetzlichen Volljährigkeit erneut um ihre eigene schriftliche Einwilligung gebeten.</p> <p>- Bereit und in der Lage, alle Studieneingriffe durchzuführen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> (bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war eine Teilnahme nicht möglich):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauerhaftes Absetzen von Vosoritid oder Placebo vor Abschluss der Studie BMN 111-206 - Klinisch signifikanter Befund oder Arrhythmie auf dem Baseline-EKG, die auf eine abnorme Herzfunktion oder -leitung hinweisen oder QTc-F > 450 msec - Einnahme eines Prüfpräparats (außer Vosoritid) vor Abschluss des Studienzeitraums. - Aktuelle Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern, Diuretika, Betablockern, Kalziumkanalblockern, Herzglykosiden, systemischen Anticholinergika, Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten, Medikamenten, die kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder anderen Medikamenten, die bekanntermaßen die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern. - Schwangerschaft oder das Planen einer Schwangerschaft zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie (selbst oder Partner). - Gleichzeitige Erkrankungen oder Umstände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme oder die Sicherheitsbewertungen aus irgendeinem Grund beeinträchtigen würden. - Ein Zustand oder ein Umstand, der nach Ansicht des Prüfarztes ein hohes Risiko für eine schlechte Therapietreue oder für einen Abbruch der Studie darstellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc 16 Studienzentren in vier Ländern (USA, Australien, UK, Japan)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Tagesdosis von Vosoritid bei Kindern mit ACH im Alter von <5 Jahren wurde innerhalb der vordefinierten Alterskohorten in der Studie 111-206 bestimmt, und zwar in einer Dosis, die zu einer Vosoritid-Exposition (d. h. AUC) führt, wie sie bei Kindern mit ACH im Alter von ≥ 5 Jahren in der Studie BMN 111-202 mit einer Dosis von 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ beschrieben wurde. Da die Probanden während der Studie älter wurden, wurde ihnen die Dosis verabreicht, die in der Studie BMN 111-206 als für ihr aktuelles Alter angemessen ermittelt wurde und die 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ beträgt, wenn sie <24 Monate alt waren und 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, wenn sie ≥ 24 Monate alt waren. Die Umstellung der Dosis sollte bei der Visite erfolgen, die dem 2. Geburtstag unmittelbar vorausgeht.</p> <p>Kohorte 1: 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$</p> <p>Kohorte 2: die Tagesdosis wurde im Anschluss an die PK-Auswertungen von 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ auf 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro Tag angepasst. Die tägliche Dosis wurde bei der Visite unmittelbar vor dem zweiten Geburtstag auf 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ angepasst.</p> <p>Kohorte 3: anfänglich eine Tagesdosis von 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ solange sie < 2 Jahre alt waren</p> <p>Administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> - einmalige tägliche subkutane Injektion, wenn möglich jeden Tag zur gleichen Zeit und im täglichen Wechsel zwischen den üblichen Injektionsstellen (Oberschenkel, obere Rückseite des Arms, Bauch oder Gesäß). - nach Verabreichung jeder Dosis erfolgte eine Beobachtung mit Dauer je nach Alter (4 Stunden bei Alter von 15 Monaten bis 2 Jahren sollten, 2 Stunden bei Alter von 2 bis 5 Jahren und Stunde bei Alter über 5 Jahre). <p>Nach 3 Tagen sollten alle Teilnehmer 30 Minuten nach der Injektion überwacht werden (länger, falls klinisch angezeigt), entweder in der Klinik durch Studienpersonal, durch eine Krankenschwester zu Hause oder durch ein Elternteil/eine Pflegeperson.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vosoritid konnte auch zu Hause verabreicht werden, wenn die Eltern/Betreuer die entsprechenden Kriterien erfüllten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Vosoritid. - Veränderung des Längen-/Körpergrößen z-Scores bei Kindern mit ACH, die mit Vosoritid behandelt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) - Pharmakokinetik - Körperproportionen und die Verhältnisse der Extremitäten - Knochenmorphologie/-qualität durch Röntgenaufnahmen und Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) - Lebensqualität, Entwicklungszustand und funktionelle Unabhängigkeit anhand altersspezifischer Fragebögen (Bayley-III, WeeFIM, ITQOL, QoLISSY, PedsQL, CBCL 1.5-5, CBCL 6-18) - Auswertung von Biomarkern des Knochenstoffwechsels und pharmakodynamischer Biomarker - Immunogenität von Vosoritid und Bewertung der Auswirkungen auf Sicherheit, PK und Wirksamkeitsmessungen - Beschreiben der Häufigkeit von chirurgischen und medizinischen Eingriffen im Zusammenhang mit ACH - Auswirkungen auf schlafbezogene Atmungsstörung durch Polysomnographie bei Patienten im Alter von bis zu 5 Jahren - Bewertung der Wirkung von Vosoritid auf die Schädel- und Hirnmorphologie, einschließlich Foramen magnum, Ventrikel- und Hirnparenchym-Dimensionen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten im Alter von insgesamt 3 Jahren <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung genomischer Biomarker (optional) - Bewertung der klinischen Fotografie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde keine formale Berechnung der Fallzahlen durchgeführt.</p> <p>Für die Teilnahme an Studie BMN 111-206 waren etwa 70 Probanden vorgesehen, die bei Studienbeginn zwischen 0 und <60 Monaten alt waren, was für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid in der Zielpopulation als angemessen angesehen wurde.</p> <p>Für Studie BMN 111-208 basierte die Stichprobengröße auf denjenigen, die in die Studie 111-206 aufgenommen wurden und diese abgeschlossen haben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine formellen Zwischenanalysen zur Wirksamkeit geplant.</p> <p><u>Kriterien für die Aussetzung oder Unterbrechung der Verabreichung des Prüfpräparats:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Prüfungsteilnehmer erleidet ein schwerwiegendes oder nicht tolerierbares unerwünschtes Ereignis, das auf Vosoritid zurückzuführen ist und vom Prüfungsteilnehmer, Prüfer oder Sponsor bestimmt wird. - Der Proband benötigt Medikamente oder medizinische Verfahren, die nach dem Prüfplan verboten sind. - Der Proband hält sich nicht an die im Prüfplan festgelegten Anforderungen. - Proband in der Nachverfolgung verloren - Der Proband erreicht NFAH, nachgewiesen durch (1) Wachstumsplattenschluss, gemäß Röntgenaufnahmen des distalen Femurs und der proximalen Tibia, und (2) verringerte Wachstumsgeschwindigkeit (AGV < 1,5 cm/Jahr) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Bei nicht übereinstimmender Bildgebung und AGV wird die Fortsetzung der Studie mit dem BioMarin Medical Monitor, dem Principal Investigator und dem DMC besprochen. - Schwangerschaft
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend. Es wurde kein Randomisierungsplan erstellt. Alle teilnehmenden Probanden erhielten Vosoritid.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Nicht zutreffend. Es handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie BMN 111-208 handelt es sich um eine offene Erweiterungsstudie der doppelblinden Studie BMN 111-206. Um Verzerrungen zu minimieren, wurden Prüfer und Probanden während der Dosierung in der Studie BMN 111-208 weiterhin gegenüber der vorherigen Behandlungszuweisung der Probanden in Studie BMN 111-206 verblindet, bis die Studie abgeschlossen ist und die Datenbank gesperrt wird.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Probanden erhielten oder erhalten Vosoritid.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wachstumsparameter wurden bei jeder Bewertung dreimal gemessen, und der Mittelwert dieser drei Bewertungen wurde für die Zusammenfassungen und Analysen herangezogen. Falls nicht alle drei Werte zur Verfügung standen, wurde der Mittelwert der beiden Bewertungen oder einer einzelnen Bewertung verwendet.</p> <p><u>Analyse primärer Endpunkt: z-Score Körpergröße</u> Jede Messung der Stehhöhe wurde in einen alters- und geschlechtsspezifischen Standardabweichungswert (SDS) umgerechnet, der auch als z-Score bezeichnet wird, und zwar durch Vergleich mit Referenzdaten, die für Kinder mit durchschnittlicher Statur von der CDC verfügbar sind. Der z-Score der Körpergröße und seine Veränderung gegenüber Baseline in Woche 26 und Woche 52 wurden zusammengefasst.</p> <p>Von 111-208 waren keine Daten zur Wirksamkeit verfügbar, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Proband den entsprechenden Zeitpunkt in der Studie erreicht hatte.</p> <p><u>Analyse sekundäre Endpunkte:</u> <u>1. Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)</u> Die Veränderung der AGV gegenüber Baseline zum Zeitpunkt der Woche 52 (12 Monate). Für ein bestimmtes Intervall [Datum1, Datum2] wurde AGV wie folgt definiert: $AGV \text{ (cm/Jahr)} = (\text{Stehhöhe an Datum 2} - \text{Stehhöhe an Datum 1}) / \text{Intervalllänge (Tage)} * 365,25$</p> <p><u>2. Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment wurde bei jedem Besuch wie folgt berechnet: Sitzende Höhe (cm) / (stehende Höhe (cm) - sitzende Höhe (cm))</p> <p>Wenn weder die Steh- noch die Sitzhöhe verfügbar war, wurde wie folgt verfahren</p> <p>Länge zwischen Scheitel und Steiß (cm) / (Körperlänge (cm) - Länge zwischen Scheitel und Steiß (cm)) verwendet.</p> <p><u>3. Körperproportionsverhältnisse</u></p> <p>Das Verhältnis der Körperproportionen umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge (Unterarm) - Verhältnis von Oberschenkellänge (Oberschenkel) zu Knie- bis Fersenlänge - Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge - Verhältnis zwischen Armlänge und Stehhöhe <p><u>4. Wachstumsmessungen</u></p> <p>Wachstumsmessungen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stehhöhe (cm) - Sitzende Höhe (cm) - Oberschenkellänge (cm) - Unterschenkellänge: Knie bis Fuß (cm) - Unterschenkellänge: Schienbeinlänge (cm) - Kopfumfang (cm) - Oberarmlänge (cm) - Unterarm (Unterarm) Länge (cm) - Armumfang (cm) <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u></p> <p>Die Sicherheit wurde bewertet, indem die Häufigkeit, der Schweregrad (bestimmt anhand der CTCAE-Version 4.0) und der Zusammenhang mit dem Studienmedikament aller während des Studienzeitraums gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) untersucht wurden. Darüber hinaus wurden die Veränderungen der klinischen Laborergebnisse und der Vitalparameter gegenüber Baseline bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p><u>Die Analysen erfolgen nach denselben vordefinierten Altersgruppen wie in der Studie BMN 111-206: ≥24 bis</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u><60 Monate, ≥6 bis <24 Monate und 0 bis < 6 Monate.</u> <u>Zusätzlich gibt es noch die Altersgruppe > 60 Monate.</u></p> <p><u>Vollständiger Analysesatz (FAS):</u> Definiert nach dem Intent-to-treat-Prinzip und umfasste alle eingeschriebenen Probanden mit einer unterzeichneten Einverständniserklärung in 111-208.</p> <p><u>Sicherheitspopulation:</u> Teilmenge der FAS, die mindestens eine Dosis Vosoritid in dieser Studie erhalten hat.</p> <p><u>Fehlende Werte:</u> Für die deskriptiven Zusammenfassungen wurden fehlende Daten nicht imputiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen waren nicht geplant.</p> <p>Vergleichende Analysen mit externen Kontrollen (post-hoc; für FDA-Zulassungsantrag):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vosoritid BMN 111-206/208 versus Achondroplasie Natural History Kohorte (Hoover-Fong 2021) - Vosoritid BMN 111-206/208 versus externe Kontrolle aus Beobachtungsdaten und Placeboarmen (BioMarin-Studien)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>Es handelt sich um eine nicht-randomisierte Studie. Alle 73 Teilnehmer, die die Behandlung in der randomisierten Studie BMN 111-206 abgeschlossen hatten, nahmen an der Studie BMN 111-208 teil und erhielten Vosoritid. 31 Probanden erhielten zuvor Placebo und 42 Vosoritid.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26. Januar 2022 waren noch alle 73 Patienten, die die Studie BMN 111-206 abgeschlossen hatten und in die Studie BMN 111-208 eingeschlossen wurden, in der Studie. Zum Datenschnitt 19. Dezember 2022 waren noch 70 von 73 Teilnehmern in der Studie und setzten die Behandlung mit Vosoritid fort.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zum Datenschnitt 19. Dezember 2022 hatten drei Teilnehmer die Behandlung abgebrochen, alle auf "Wunsch des Teilnehmers".
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Einschluss: 13 Juni 2019</p> <p>Studienende: laufend</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufend
a: nach CONSORT 2010.		

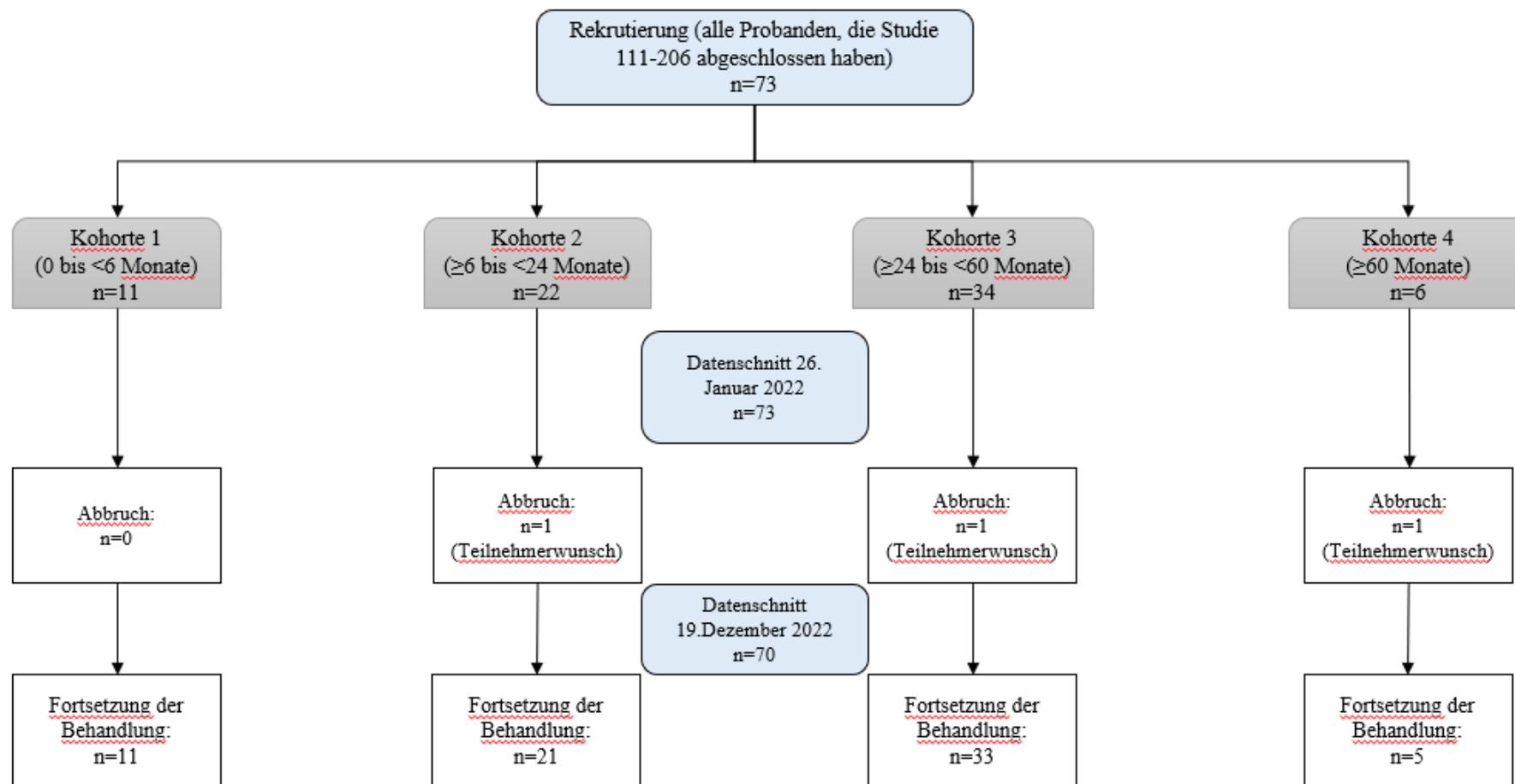


Abbildung 4-54: Flow-Chart für den Patientenfluss Studie BMN 111-208

Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022 mit Datenschnitt 26. Januar 2022; Efficacy Update Report für Studie BMN 111-208 mit Datenschnitt 19. Dezember 2022 (erstellt nach Angaben auf Seite 40)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studie: BMN 111-301

Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children with Achondroplasia (Clinical Study Report BMN 111-301, date of Report: 21-April-2020)	CSR BMN 111-301

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

BMN 111-301 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die zwei Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien Geschlecht und Tanner-Stadium (I oder >I)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte zentral durch einen unabhängigen Drittanbieter unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IXRS) und mittels SAS Version 9.3.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppeneinteilung erfolgte zentral und verdeckt unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprachantwort- oder Webantwortsystems (IXRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfpersonal, Studienpersonal, sowie die Kinder und deren Betreuungspersonen oder behandelnden Fachkräfte waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studienmedikation und Placebo waren äußerlich vergleichbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfpersonal, Studienpersonal, sowie die Kinder und deren Betreuungspersonen oder behandelnden Fachkräfte waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studienmedikation und Placebo waren äußerlich vergleichbar.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Finalisierung des Statistischen Analyseplans, welche am 5. November 2019 erfolgte, liegt deutlich vor Datenbankschluss am 5. Dezember 2019. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BMN 111-301 handelt es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Probanden und deren Betreuer als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Vosoritid und Placebo waren auf die gleiche Weise verpackt und beschriftet. Vosoritid-Placebo war im Aussehen mit Vosoritid vergleichbar, wurde auf dieselbe Weise rekonstituiert und enthielt alle Bestandteile des Arzneimittels (mit Ausnahme von Vosoritid). Die Finalisierung des Statistischen Analyseplans, welche am 5. November 2019 erfolgte, liegt deutlich vor Datenbankschluss am 5. Dezember 2019. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score Körpergröße**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „z-Score Körpergröße“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY[®]“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Funktionelle Selbstständigkeit anhand von WeeFIM[®]-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Funktionelle Selbstständigkeit anhand von WeeFIM[®]-II“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Sicherheits-Population, die alle Probanden der FAS Population einschloss, die mindestens eine Dosis ihrer Studienintervention erhielten. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Studie: BMN 111-302

Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report: 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 INTERIM CSR 2

Bei der Verlängerungsstudie BMN 111-302 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score Körpergröße**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'z-Score Körpergröße' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent.

Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität and QoLISSY®**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY[®]' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent.

Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Funktionelle Selbstständigkeit anhand WeeFIM[®]

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Funktionelle Selbstständigkeit anhand WeeFIM[®]' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: UE, SUE

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-302 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-301 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-302 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-301 verblindet, bis die Studie BMN 111-301 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation wurde als alle Probanden im FAS definiert, die in BMN 111-302 mindestens eine Dosis Vosoritid erhielten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE und SUE wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zur Sicherheit wurden von einer externen Partei mit einem externen unabhängigen Statistiker generiert. Die Überprüfung der Data Monitoring Committee (DMC)-Daten erfolgte ungefähr alle 6 Monate während der Studie (oder bei Bedarf ad hoc). Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Studie: BMN 111-202

Tabelle 4-249 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase 2, Open-label, Sequential Cohort Dose-escalation Study of BMN 111 in Children with Achondroplasia	BMN 111-202 CSR

Bei der Studie BMN 111-202 handelt es sich um eine offene Dosisescalationstudie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score der Körpergröße**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „z-Score Körpergröße“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und für die im entsprechenden Zeitraum Daten nach der Behandlung für einen Wirksamkeitsendpunkt vorlagen, wurden in die Wirksamkeitsanalyse für diesen Endpunkt aufgenommen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Körperproportionen der Extremitäten“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-202 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung in dem entsprechenden Zeitraum erhielten und über Informationen zur Sicherheit nach der Behandlung verfügten, in die Sicherheitsanalyse einbezogen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Studie: BMN 111-205

Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia	CSR BMN 111-206

Bei der Verlängerungsstudie BMN 111-205 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score der Körpergröße**13. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „z-Score Körpergröße“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Probanden aus einer der definierten Analysepopulationen ausgeschlossen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Körperproportionen der Extremitäten“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

BMN 111-205 war eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung der Endpunkterheber vorgenommen

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitsdaten stammen von den Probanden, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments in BMN 111-205 bekommen hatten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Protokoll und Studienbericht wurde der z-Score Körpergröße operationalisiert und die Ergebnisse vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf sonstige Verzerrungen festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft, da die angewandte Methodik adäquat ist und die Resultate transparent erfasst wurden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Studie: BMN 111-206

Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-206

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months (Study BMN 111-206)	CSR BMN 111-206

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

BMN 111-206 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, bei der Kinder je nach Alter beim Screening in drei Kohorten eingeteilt wurden. Jede Kohorte enthielt mindestens 3 Sentinel Probanden, die Vosoritid erhielten. Die Übrigen Probanden wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 entweder zu Vosoritid oder Placebo randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte zentral durch einen unabhängigen Drittanbieter unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprach-/ Antwortsystems (IXRS) und mittels SAS Version 9.3.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral und verdeckt unter Verwendung eines interaktiven, automatisierten Sprach-/ Antwortsystems (IXRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfpärzte, Studienpersonal, sowie die Kinder und deren Betreuungspersonen oder behandelnden Fachkräfte waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studienmedikation und Placebo waren äußerlich vergleichbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfpärzte, Studienpersonal, sowie die Kinder und deren Betreuungspersonen oder behandelnden Fachkräfte waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Studienmedikation und Placebo waren äußerlich vergleichbar.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Finalisierung des Statistischen Analyseplans, welche am 18. Oktober 2021 erfolgte, liegt deutlich vor Datenbankschluss am 14. Februar 2022
Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BMN 111-206 handelt es sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Probanden und deren Betreuer als auch Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Im Protokoll und Studienbericht sind die Operationalisierung und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird deshalb als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfer und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population [randomisiert], die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score Körpergröße

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population [randomisiert], die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „z-Score Körpergröße“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

13. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population [randomisiert], die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population [randomisiert], die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: ITQOL

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population [randomisiert], die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „ITQOL“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Funktionelle Selbstständigkeit anhand von WeeFIM®-II

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population [randomisiert], die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Funktionelle Selbstständigkeit anhand von WeeFIM[®]-II“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüferärzte und Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Sicherheits-Population. Die Sicherheitspopulation war eine Untergruppe der FAS, die mindestens eine Dosis von Vosoritid oder Placebo in der Studie erhalten hat und umfasst 75 Probanden. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Prüffärzte als auch Studienpersonal waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse basierte auf einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Studie: BMN 111-208

Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BMN 111-208

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia (Study 111-208) - Interim Clinical Study Report	BMN 111-208 INTERIM CSR 2

Bei der Studie BMN 111-208 handelt es sich um eine offene, Verlängerungsstudie. Studien mit einem solchen Design können potenziell verzerrt sein. Dementsprechend ist keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen. Auf Endpunktebene können dennoch Aussagen hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: z-Score Körpergröße**17. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'z-Score Körpergröße' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment**21. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Körperproportionenverhältnisse der Extremitäten' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent.

Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent.

Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Probanden einschloss und damit gemäß dem ITT-Prinzip definiert war. Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Endpunkt: UE, SUE

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie BMN 111-208 ist eine Open-Label-Studie. Die ursprüngliche randomisierte Behandlung in BMN 111-206 war verblindet. Um Verzerrungen zu minimieren, blieben Prüfer und Probanden während der Dosierung in BMN 111-208 gegenüber der Behandlungszuteilung der Probanden in BMN 111-206 verblindet, bis die Studie BMN 111-206 entblindet und die Ergebnisse berichtet wurden. Dann wird die Datenbank gesperrt sein.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts basierte auf der Sicherheits-Population. Die Sicherheitspopulation war eine Untergruppe der FAS, die mindestens eine Dosis von Vosoritid oder Placebo in der Studie erhalten hat und umfasst 73 Probanden.
Aufgrund der vollständigen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts 'UE und SUE' wird als niedrig eingestuft. Die Erhebung der Ereignisse wurde konsistent beschrieben, die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und die Darstellung erfolgte transparent.
Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
