

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Vosoritid (VOXZOGO®)*

BioMarin International Ltd.

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 22.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
1.1 Administrative Informationen .....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	41
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	45
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	46

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens von Vosoritid auf Endpunktebene, basierend auf den RCT BMN 111-301 und BMN 111-206 .....	18
Tabelle 1-8: 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 .....	23
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	45
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACH	Achondroplasie
AGV	Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit („annualized growth velocity“)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
FAS	Full analysis set (voller Analysesatz)
FGFR3	Fibroblasten Wachstumsfaktor 3 Rezeptor
ITQoL	Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern (Infant Toddler Quality of Life)
LS	Kleinste Quadrate („least squares“)
NA	Nicht anwendbar
NCI CTCAE	National Cancer Institute-Common terminology criteria for adverse events
NH	Natural History
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
PAES	post-approval efficacy study
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)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
WeeFIM	Pädiatrische Messung der funktionalen Unabhängigkeit II (Pediatric Functional Independence Measure II)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	BioMarin International Limited
<b>Anschrift:</b>	5 Earlsfort Terrace Earlsfort Centre D02 A342 Dublin 2 Irland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
VOXZOGO <sup>®</sup> wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden <sup>b</sup>	26. August 2021 Erstzulassung, 25. Oktober 2023 (Erweiterung)	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das Anwendungsgebiet ist eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebiets (Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren), für das eine Zulassung am 26. August 2021 erteilt und ein Beschluss über eine Nutzenbewertung am 18.03.2022 gefasst wurde. Das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht (ab 4 Monate), schließt das ursprüngliche Anwendungsgebiet (ab 2 Jahre) ein.</p>		

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

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

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



## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Achondroplasie	Best Supportive Care
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

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

Vosoritid erhielt eine Erstzulassung am 26. August 2021 für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren. Bei Achondroplasie handelt es sich um ein seltenes Leiden. Eine erste Nutzenbewertung von Vosoritid als Orphan Drug wurde am 18. März 2022 abgeschlossen. Eine Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio.-€-Umsatzgrenze ist zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers noch laufend. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 25. Oktober 2023 erteilte Zulassung im erweiterten Anwendungsgebiet bei Patienten ab 4 Monaten, welches das ursprüngliche Anwendungsgebiet (ab 2 Jahren) einschließt.

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 16.03.2021 (Beratungsanforderung 2020-B-406) im Vorfeld der ersten Nutzenbewertung wurde erörtert, welche Therapie im Falle einer regulären Nutzenbewertung als zVT (zweckmäßige Vergleichstherapie) anzusehen wäre. Der G-BA stellte dazu fest, dass dies ‚Best Supportive Care‘ wäre, und dass die Wahl von Placebo als zVT in den randomisierten Studien gerechtfertigt ist, mit folgender Begründung:

- Es sind keine expliziten Arzneimittel für das Anwendungsgebiet zugelassen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die im März 2023 aktualisierte S1-Leitlinie empfiehlt Vosoritid als wirksame, gut verträgliche Therapieoption. Eine weitere Option fehlt, was unterstreicht, dass es seit der Zulassung von Vosoritid weiterhin keine alternative Behandlungsmöglichkeit gibt. Eine deutsche Leitlinie zur ACH liegt nicht vor. Die zVT ist deshalb weiterhin ‚Best Supportive Care‘.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden Daten der beiden 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten Studien BMN 111-301 (mit 121 Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren) und BMN 111-206 (mit 75 teilnehmenden Kindern von 0 bis 5 Jahren, ab 4 Monaten behandelt) herangezogen, die jeweils einen direkten Vergleich von Vosoritid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care ermöglichen, die durch den Kontrollarm Placebo repräsentiert ist. 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.

Zusätzlich zu diesen zwei randomisierten vergleichenden Studien umfasst das Studienprogramm eine vorausgehende prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901) sowie vier Langzeitbeobachtungen: BMN 111-302, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-301, BMN 111-208, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-206 sowie 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 9 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 unbehandelten Kohorte durchgeführt.

Patientenrelevante Endpunkte aus der Kategorie Morbidität sind Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV), z-Score Körpergröße (für Alter und Geschlecht adjustiert), Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionenverhältnis der Extremitäten. Des Weiteren wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL™ 4.0, QoLISSY®, ITQOL untersucht, ergänzt durch die Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM®-II) sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

### Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

Die LS Mean Veränderung der AGV in der Studie BMN 111-301 mit Kindern von 5 bis < 18 Jahren betrug in Woche 52 im Vergleich zu Baseline 0,13 cm/Jahr (95% KI: -0,18; 0,45) in der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Die LS Mean Veränderung der AGV für 4 Monate bis < 5 Jahre alte Kinder aus der Studie BMN 111-206 (randomisierte FAS Population) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung in Woche 52 in der Gesamtpopulation von 0,78 cm/Jahr (95% KI: 0,02; 1,54; mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0452) zu Gunsten von Vosoritid. Ebenso ergab sich bei der Kohorte der 2 bis < 5-Jährigen ein signifikanter Unterschied von 1,10 cm/Jahr (95% KI: 0,13; 2,07) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0276 zu Gunsten von Vosoritid. Bei den unter 2-Jährigen (Kohorten 2 und 3) zeigte sich ein Rückgang der AGV, der in Kohorte 3 am stärksten war. Diese Diskrepanz erklärt sich durch die sehr variable und schnell abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit bei sehr jungen Kindern mit Achondroplasie, bei denen ein Altersunterschied einen großen Effekt auf die Wachstumsmessungen haben kann.

In den Vosoritid-Gruppen war dieser Rückgang weniger ausgeprägt im Vergleich zu Placebo, was auf einen positiven Behandlungseffekt hinweist.

Zusätzlich zeigte sich in den Langzeit-Erweiterungsstudien sowie der vergleichenden Analyse mit unbehandelten externen Kontrollen, dass diese positive Wirkung von Vosoritid über 4,5 Jahre, 6 und bis max. 8,5 Jahre erhalten blieb. So blieb in Studie BMN 111-302 die Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit, bei den Probanden der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe über den gesamten Behandlungszeitraum von bis zu 6 Jahren erhalten und stieg von 4,26 (SD: 1,54) cm/Jahr bei Studienbeginn auf 5,6 cm/Jahr nach 5 Jahren (n=9). In der Placebo/Vosoritid -Gruppe blieb ebenfalls die Verbesserung über den gesamten Zeitraum erhalten und lag nach 3,5 Jahren Behandlung bei 5,31 (SD:1,02) 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.

Die Phase-2 Studie BMN 111-202 und ihre Verlängerung BMN 111-205 über einen Zeitraum von bis zu 8,5 Jahren zeigte in allen vier Kohorten eine Verbesserung der AGV im Vergleich zu Baseline während der gesamten Behandlungsdauer und zeigt somit die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid. Die 12-Monats-Intervall-AGV zeigte eine Verbesserung bis zum Monat 60 von +0,46 (SD: 1,44) cm/Jahr (n=25). In den späteren Intervallen war ein leichter Rückgang zu verzeichnen; Monat 96-Intervall (8 Jahre): -0,93 (SD: 3,14) cm/Jahr (n=7), der aufgrund eines natürlichen Abwärtstrends der AGV bei Kindern mit Achondroplasie in diesem Alter zu erwarten ist.

Die Studie BMN 111-208 (Verlängerungsstudie von BMN 111-206) zeigt im 6-Monats-Intervall Ergebnisse für die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich zu Baseline im Zeitverlauf. Bei Probanden im Alter von  $\geq 24$  bis <60 Monaten betrug die mittlere AGV zu allen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Intervall-Zeitpunkten  $>5$  cm pro Jahr bis einschließlich Monat 54 (außer Monat 18). Bei den Probanden im Alter von  $\geq 60$  Monaten betrug die mittlere AGV  $>5$  cm pro Jahr zu jedem Messzeitpunkt nach Baseline außer dem Monat 30. Bei den Teilnehmern im Alter von  $\leq 24$  Monaten wurde nach Baseline zu allen Intervall-Zeitpunkten eine Abnahme der AGV festgestellt wie es bei dieser Altersgruppe natürlicherweise zu erwarten ist. Die Abnahme der AGV verlangsamte sich mit zunehmendem Alter der Teilnehmer und stabilisierte sich im zweiten Jahr der Behandlung.

Für den **Endpunkt Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)** ergibt sich somit ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** von Vosoritid gegenüber der zVT.

**Endpunkt z- Score Körpergröße**

In Studie BMN 111-301 (5 bis  $< 18$  Jahre) 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. Damit ergibt sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Vosoritid von  $0,28$  SD (95% KI:  $0,17, 0,39$ ;  $p < 0,0001$ ). 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.

In der Studie BMN 111-206 (4 Monate bis  $< 5$  Jahre) zeigte die LS Mean Veränderung des z-Score Körpergröße eine Veränderung in Woche 52 in der Gesamtpopulation von  $0,25$  SD (95% KI:  $-0,02; 0,53$ ) mit einem zweiseitigen p-Wert von  $0,0712$  zu Gunsten von Vosoritid. 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. Die Ergebnisse der randomisierten Studien in der Altersgruppe ab 4 Monate bis  $< 5$  Jahre erreichten nicht das statistische Signifikanzniveau. Daher kann für diese Altersgruppe und diesen Endpunkt **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden. In der Altersgruppe der 5 bis  $< 18$ -Jährigen ergibt sich **ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für diesen Endpunkt.

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.

In den Langzeit-Erweiterungsstudien sowie den vergleichenden Analysen mit unbehandelten externen Kontrollen zeigt sich zusätzlich, dass diese positive Wirkung von Vosoritid über 4,5 Jahre, 6 und bis max. 8,5 Jahre erhalten blieb.

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  $+0,44$  ( $0,56$ ) nach 104 Behandlungswochen und um  $+0,64$  ( $0,65$ )

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nach 156 Behandlungswochen. Bei den Teilnehmern, die noch weiter Vosoritid erhielten, blieb der Effekt mit einer Veränderung von +1,15 (0,76) gegenüber dem Ausgangswert nach 260 Behandlungswochen (5 Jahren) 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 +0,73 (0,84) nach 182 Behandlungswochen. Diese über 5 bzw. 3,5 Jahre anhaltende stetige Verbesserung des z-Scores Körpergröße belegt die mit einer Vosoritid-Behandlung 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 ACH-basierte z-Score Körpergröße ist für die Bewertung des Wachstums in einem unkontrollierten Umfeld von Bedeutung, da hier – im Vergleich zum physiologischen Wachstum gesunder Kinder – 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 +0,58 (0,30) in Woche 104 und +0,85 (0,41) in Woche 156. Bei den Probanden, die weiterhin Vosoritid erhielten, blieb die Verbesserung des z-Scores Körpergröße um +1,51 (0,53) gegenüber Baseline bis Woche 260 (5 Jahre) erhalten. In der Placebo/Vosoritid-Gruppe war ebenfalls eine entsprechend ausgeprägtere Wachstumsverbesserung zu beobachten.

Weiterhin bestätigte ein Vergleich des z-Score Körpergröße mit einer unbehandelten externen Kohorte in einer Querschnittsanalyse nach 3-Jahren den Langzeit-Behandlungseffekt von Vosoritid. 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.

In der Phase-2 Studie BMN 111-202 und ihrer Verlängerung wurde über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren (wenige hatten bereits 8,5 Jahre abgeschlossen) in allen vier Kohorten eine Verbesserung beobachtet. Für alle Kohorten zusammen betrug die mittlere Zunahme des z-Score Körpergröße gegenüber Baseline in Monat 72 +0,98 (SD: 0,59), in Monat 84 +1,02 (SD: 0,64) und in Monat 96 für Kohorten 1,2 und 3 +0,84 (SD: 0,72).

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), in Monat 84 +1,67 (SD: 0,67) und in Monat 96 in den Kohorten 1,2 und 3 +1,67 (SD: 0,70). Diese Analysen verdeutlichen den bedeutsamen und anhaltenden Effekt einer Vosoritid-Behandlung auf den z-Score Körpergröße bei Kindern mit Achondroplasie.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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-Scores 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.

In der Erweiterungsstudie BMN 111-208 verbesserte sich bei allen Probanden der mittlere z-Score Körpergröße und die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug 0,15 (SD: 0,90). In Woche 156 betrug bei Probanden der vos/vos-Gruppe die mittlere Veränderung gegenüber Baseline 0,08 (SD: 0,90). Die entsprechende mittlere Veränderung der plc/vos-Gruppe gegenüber Baseline betrug 0,76 (SD: 0,66). Nach Woche 156 (3 Jahren) waren nur noch Daten für vos/vos-Probanden im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre vorhanden. In Woche 182 (3,5 Jahre) betrug die mittlere Veränderung bei den 23 vos/vos Probanden gegenüber Baseline 0,48 (SD: 0,83).

Analog zu den vergleichenden Analysen der Studien BMN-111-301/302 und BMN 111-202/205, wurde der Langzeit-Effekt von Vosoritid in der Studie BMN 111-206/208 nach 1, 2, 3 und 4 Jahren Behandlung mit zwei nach Alter und Geschlecht abgeglichenen unbehandelten externen Kontrollgruppen verglichen.

In der Kohorte der Kinder mit 2 bis < 5 Jahren, zeigten die Längsschnittanalysen über alle 4 Jahre statistisch signifikante Unterschiede des z-Scores Körpergröße zu Gunsten der mit Vosoritid behandelten Probanden im Vergleich mit der AchNH-Kontrollgruppe und über 3 Jahre auch im Vergleich mit der plc/obs-Gruppe (Jahr 4 unzureichende Daten). Der mittlere Zuwachs (95% KI) des z-Scores Körpergröße im Vergleich zu den zwei externen Kontrollen AchNH und plc/obs war jeweils im Jahr 1 +0,45 (0,28, 0,63); p<0,0001 und +0,45 (0,29, 0,61); p<0,0001, im Jahr 2 +0,59 (0,38, 0,80); p<0,0001 und +0,57 (0,36, 0,79), p<0,0001, im Jahr 3 +0,86 (0,57, 1,15); p<0,0001 und +0,73 (0,33, 1,13); p=0,0007 und im Jahr 4 +1,29 (0,83, 1,74); p<0,0001 (unzureichende Daten versus plc/obs-Kontrolle). Die Querschnittsanalysen deckten sich weitgehend mit diesen Resultaten.

Die Ergebnisse der Kohorte der Kinder im Alter von 6 Monaten bis < 2 Jahren zu Beginn der Vosoritid-Behandlung bestätigten einen konsistenten Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum bei Kindern mit ACH, unabhängig von der verwendeten Kontrolle, und die Aufrechterhaltung dieses Effekts über einen Zeitraum von 3 Jahren (unzureichende Daten für Jahr 4). Der mittlere Zuwachs (95% KI) des z-Scores Körpergröße im Vergleich zu den zwei externen Kontrollen betrug im Jahr 1 +0,69 (0,38, 1,00); p<0,0001 und + 0,67 (0,38, 0,97); p<0,0001, im Jahr 2 + 0,70 (0,26, 1,13); p=0,0018 und 0,88 (0,39, 1,36); p=0,0010, im Jahr 3 + 1,02 (0,62, 1,43), p<0,0001 (unzureichende Daten versus plc/obs-Kontrolle). Die Querschnittsanalysen deckten sich weitgehend mit diesen Resultaten.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bei den Kindern unter 6 Monaten wurde nach 2 Jahren Behandlung bei 11 Teilnehmern ein positiver Effekt von Vosoritid auf den z-Score der Körpergröße bei vergleichenden Querschnittsanalysen unter Verwendung beider externer Kontrollen deutlich. Die Ergebnisse der Querschnittsanalysen unterschieden sich von den Ergebnissen der Längsschnittanalysen in Jahr 1 und 2, in denen minimale Behandlungseffekte im Jahr 1 beobachtet wurden und keine zusätzlichen Effekte im Jahr 2. Obwohl sich die Konfidenzintervalle überschneiden, reichten die Punktschätzungen für die Veränderung des z-Scores Körpergröße im Jahr 1 von -0,04 bis 0,58 SD, und im Jahr 2 von 0,12 bis 0,87 SDS zugunsten von Vosoritid.

Für den **z-Score** ergibt sich aus der umfangreichen Datenbasis und Länge der Beobachtungen insgesamt ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** von Vosoritid gegenüber der zVT.

**Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment**

In der 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;  $p < 0,5060$ ). In der Studie BMN 111-206 zeigte sich eine numerische Abnahme des Verhältnisses in der Gesamtpopulation (LSM-Differenz von -0,07 (95%KI: (-0,17; 0,04),  $p = 0,2163$ ). Die mittlere LS-Differenz war über die Kohorten hinweg nicht konsistent.

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.

Die weiteren Untersuchungen unterstützen diesen positiven Effekt. In der Verlängerungsstudie BMN 111-302 war sogar 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 5 Jahren an. In der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline -0,13 (SD: 0,18) nach 182 Wochen Behandlung, -0,14 (SD: 0,14) nach 208 Behandlungswochen (4 Jahren) und -0,22 (SD: 0,16) nach 260 Behandlungswochen; in der Placebo/Vosoritid-Gruppe -0,05 (SD: 0,12) nach 104 Wochen und +0,02 (SD: 0,64) nach 130 Wochen -0,10 (SD: 0,10) nach 156 Wochen Behandlung (3 Jahren) und -0,12 (SD: 0,15) nach 182 Wochen Behandlung (3,5 Jahren) 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.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Studie BMN 111-208 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. Bis Woche 130 betrug die mittlere Veränderung in der Gesamtpopulation (n=49; vos/vos Gruppe: 36; plc/vos Gruppe: 13) -0,27 (SD: 0,21) wobei die Abnahme in der vos/vos Gruppe mit -0,31 (SD: 0,22) deutlich über der plc/vos Gruppe lag (-0,15 (SD: 0,15)). 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.

In Übereinstimmung mit BMN 111-302 und BMN 111-208 zeigte sich auch in der Studien BMN 111-202/205 über den gesamten Studienzeitraum keine Verschlechterung, sondern einen Trend zur Verbesserung des Verhältnisses im Laufe der Zeit und 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 84 (N=15) -0,21 (SD: 0,12). Bei den Teilnehmern der Kohorten 1, 2 und 3 betrug die mittlere Verbesserung des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment nach 8 Jahren, in Monat 96 (N=7) -0,22 (SD: 0,09).

Insgesamt ergaben die Ergebnisse keinen Hinweis auf eine 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. Es leitet sich daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ab.

**Endpunkt 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™**

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 aus der RCT-Studie 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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Elternversion nicht, signifikant. Hieraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

**Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®**

In der randomisierten, kontrollierten Studie BMN 111-301 zeigte sich kein Unterschied (Elternberichtet) oder kein deutlicher Unterschied (selbstberichtet) in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen. Die Punktzahlen blieben auch in der Verlängerungsstudie bis zu 2,5 Jahren unverändert. Somit kann für diesen Endpunkt aus der RCT-Studie kein Zusatznutzen abgeleitet werden. 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** insgesamt für diesen Endpunkt in der Altersgruppe der 5 bis < 18-Jährigen ist daher **nicht quantifizierbar**.

**Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL**

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. Deshalb kann für diesen Endpunkt in der Altersgruppe der 2 bis < 5-Jährigen **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

**Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®**

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der WeeFIM®-Scores in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 und im Lauf der Zeit nach 2,5 Jahren Behandlung in Studie BMN 111-302 festgestellt. Deshalb kann für diesen Endpunkt in der Altersgruppe ab 4 Monaten **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden

**Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Bei der Betrachtung der Gesamtraten aller UE zeigen beide Behandlungsarme in beiden RCT-Studien vergleichbare Ergebnisse, ebenso wie bei den UE und schwerwiegenden UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten, sowie den schweren UE.

Für das UE ‚Reaktion an der Injektionsstelle‘ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vosoritid sowohl in Studie BMN 111-301 (RR: 1,54 (1,14; 2,09); p=0,0053) als auch in Studie BMN 111-206 (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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

waren im Allgemeinen mild (Grad 1), nicht schwerwiegend und vorübergehend und kein Proband brach die Behandlung oder Studie aufgrund einer solchen Reaktion ab.

In der Studie BMN 111-206 (RCT) kam es bei einem 1-jährigen männlichen Teilnehmer mit vorbestehender Atemwegserkrankung zu einem tödlichen Atemstillstand, der als plötzlicher Kindstod gemeldet wurde (Kohorte 3, [Vosoritid]; auch als SUE bewertet, das zum Abbruch der Behandlung führte). Der Tod wurde nicht auf die Studienbehandlung zurückführend eingestuft. In der randomisierten kontrollierten Studie BMN 111-301 sowie in allen Langzeiterweiterungsstudien sind keine im Rahmen der Sicherheit erhobenen Todesfälle aufgetreten.

Die Sicherheitsdaten der Langzeit-Erweiterungsstudien zeigen insgesamt, dass Vosoritid 15 µg/kg, verabreicht als tägliche subkutane Injektion, auch nach mehr als 6 Jahren (Studie BMN 111-302) und bis zu 9 Jahren (Studie BMN 111-202/205) in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahren gut verträglich ist. In dieser 9-jährigen Beobachtung deutete die Analyse nach Jahren einen Abwärtstrend in der Anzahl der Probanden mit UE nach 6 Jahren täglicher Behandlung mit Vosoritid an. Bei den jüngeren Probanden (0 bis < 5 Jahre) liegen Beobachtungsdaten bis nahezu 5 Jahren vor und zeigen ebenfalls eine gute Verträglichkeit.

Vosoritid zeigte insgesamt 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. Es ergab sich ebenso ein Hinweis auf eine **langfristig gute Verträglichkeit**.

Die Ergebnisse einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber der zVT sind auf Endpunktebene in Tabelle 1-7 für die randomisierten Studien und in Tabelle 1-8 für die Langzeit-Erweiterungsstudien und vergleichenden Analysen mit externen Kontrollen zusammengefasst. Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 1-7: 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
<b>Mortalität</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)		
<b>Morbidität</b>		
<b>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: 1,62 (1,20; 2,03)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	SMD: 0,57 (0,02; 1,11)	
<b>z-Score Körpergröße</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: 0,96 (0,57; 1,34)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	SMD: 0,52 (-0,04; 1,08)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
<b>Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahre)	SMD: -0,13 (-0,49; 0,24)	Keine Veränderung, daher geringer Zusatznutzen
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	SMD: -0,34 (-0,88; 0,21)	
<b>Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten</b>		
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 (4 Monate bis < 5 Jahre)	SMD: -0,26 (-0,79; 0,27)	
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 (4 Monate bis < 5 Jahre)	SMD: 0,25 (-0,30; 0,79)	
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 (4 Monate bis < 5 Jahre)	SMD: 0,23 (-0,30; 0,76)	
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 (4 Monate bis < 5 Jahre)	SMD: -0,40 (-0,94; 0,15)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>PedsQL (Eltern-berichtet)</b>		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: -0,08 (-0,45; 0,29)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
<b>PedsQL (selbst-berichtet)</b>		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: 0,24 (-0,29; 0,76)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
<b>QoLISSY (Eltern-berichtet)</b>		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: -0,21 (-0,57; 0,16)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
<b>QoLISSY (selbst-berichtet)</b>		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges'g: 0,30 (-0,21; 0,81)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	Nicht erhoben	
<b>ITQoL</b>		
Allgemeine Gesundheit		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Nicht erhoben	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	Hedges'g: 0,14 (-0,42; 0,69)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
Körperliche Fähigkeiten		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Nicht erhoben	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	Hedges' g: 0,19 (-0,34; 0,72)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
<b>WeeFIM</b>		
Gesamtscore		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Hedges' g: 0,05 (-0,32; 0,42)	Kein Hinweis auf Zusatznutzen
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre)	Hedges' g: 0,02 (-0,58; 0,63)	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<b>Jegliche UE</b>		
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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: NA (NA, NA)	
<b>UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: NA (NA, NA)	
<b>Schwerwiegende UE (SUE)</b>		
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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: 0,37 (0,10; 1,38); p=0,1386	
<b>SUE, die zum Abbruch des Studienmedikaments oder der Studie führten</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
<b>Schwere UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)</b>		
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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: 0,50 (0,09; 2,80); p=0,4271	
<b>UE, die zum Tod führten</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: NA (NA, NA)	Kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
<b>UE nach SOC und PT bei &gt;10% der Studienteilnehmer in einem Studienarm<sup>b</sup></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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: 1,89 (1,20; 2,96); p=0,0056	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
Schwellung der Injektionsstelle		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	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
<b>UE von besonderem Interesse<sup>c</sup></b>		
<b>Reaktionen an der Injektionsstelle<sup>d</sup></b>		
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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: 1,62 (1,14; 2,29); p=0,0065	Hinweis für einen geringen Schaden/Nachteil
<b>Blutdruckabfall</b>		
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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: 0,74 (0,11; 5,00); p=0,7612	
<b>Änderung der Herzfrequenz</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	Keine Ereignisse aufgetreten	
<b>Hypersensitivität (enger Umfang)</b>		
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 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: 1,15 (0,63; 2,11); p=0,6504	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
<b>Avaskuläre Nekrosen</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	Keine Ereignisse aufgetreten	
<b>Epiphysenlösung des Femurkopfs</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	Keine Ereignisse aufgetreten	
<b>Frakturen</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	RR: NA (NA, NA)	kein Hinweis für einen Zusatznutzen oder Schaden
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	RR: 0,74 (0,05; 11,45); p=0,8322	
<b>Algorithmische Anaphylaxie SMQ</b>		
BMN 111-301 (5 bis <18 Jahren)	Keine Ereignisse aufgetreten	
BMN 111-206 (4 Monate bis < 5 Jahre) <sup>a</sup>	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)		
<sup>a</sup> Die Sicherheitspopulation in Studie BMN 111-206 umfasste alle randomisierten sowie Sentinel-Patienten		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Für die Kategorie ‚UE von besonderem Interesse‘ wurden alle Ereignisse unabhängig von der statistischen Signifikanz eines Behandlungsunterschieds dargestellt

<sup>d</sup> 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.

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 1-8) zusammengefasst.

Mit diesen umfangreichen Daten über lange Zeiträume 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 4,5 Jahre, 6 und bis zu max. 8,5 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten diesen Zeitpunkt erreicht haben) anhält und deshalb einen erheblichen Nutzen darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: 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
<b>Morbidität</b>				
<b>Jährliche Wachstums-geschwindigkeit (AGV)</b>				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-301  Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 260 und darüber hinaus bis max. Woche 312	5 und bis max. 6	Die positive Wirkung von Vosoritid auf das Wachstum blieb über 5 Jahre erhalten. AGV an Baseline: 4,26 (1,54) cm/Jahr (n=58) Woche 52 (1 Jahr): 5,67 (0,98) cm/Jahr (n=58) Woche 104 (2 Jahre): 5,63 (0,82) cm/Jahr (n=53) Woche 156 (3 Jahre): 5,51 (0,82) cm/Jahr (n=55) Woche 208 (4 Jahre): 5,40 (0,78) cm/Jahr (n=49) Woche 260 (5 Jahre): 5,60 (1,07) cm/Jahr (n=9)  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 (1 Jahr): 5,64 (1,49) (n=53) Woche 104 (2 Jahre): 5,47 (1,34) (n=59) Woche 130 (2,5 Jahre): 5,50 (1,16) (n=58) Woche 182 (3,5 Jahre): 5,31 (1,02) (n=38)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Vergleichende Analyse:</b> 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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>BMN 111-202/205 (5 bis &lt;18 Jahre)</p>	<p><b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202</p> <p>Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Monat 84 und darüber hinaus bis max. Monat 96</p>	<p>8 und bis max. 8,5</p>	<p>Die 12-Monats-Intervall-AGV zeigte eine Verbesserung bis zum Monat 60. In den späteren Intervallen war ein leichter Rückgang zu verzeichnen, der aufgrund eines natürlichen Abwärtstrends der AGV bei Kindern mit Achondroplasie in diesem Alter zu erwarten ist.</p> <p>Mittlere (SD) Verbesserung von AGV (in cm/Jahr) in 12-Monats-Intervallen gegenüber Baseline:</p> <p>Monat 48-Intervall (4 Jahre): +1.49 (1.59) (alle Kohorten, n=29)          Monat 60-Intervall (5 Jahre): +0.46 (1.44) (alle Kohorten; n=25)          Monat 72-Intervall (6 Jahre): -0.04 (2.38) (alle Kohorten, n=17)          Monat 84-Intervall (7 Jahre): -0.02 (2.78) (alle Kohorten; n=14)          Monat 96-Intervall (8 Jahre): -0.93 (3.14) (Kohorte 1, 2, 3; n=7)</p>	<p>Erheblicher langfristiger Zusatznutzen</p>
<p>BMN 111-208 (4 Monate bis &lt; 5 Jahre)</p>	<p><b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-206</p> <p>Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Monat 54</p>	<p>4,5</p>	<p>Bei den Teilnehmern im Alter von <math>\geq 24</math> bis &lt; 60 Monaten betrug die mittlere (SD) AGV &gt; 5 cm/Jahr zu allen Intervall-Zeitpunkten (außer dem Monat 18-Intervall: 4,94 [1,99]), und dies blieb bis zum Monat 54-Intervall erhalten.</p> <p>Die Patienten der vos/vos-Gruppe wiesen zu allen Intervall-Zeitpunkten eine größere mittlere AGV im Vergleich zu den Patienten der plc/vos-Gruppe auf.</p> <p>Bei den Teilnehmern im Alter von <math>\geq 60</math> Monaten betrug die mittlere (SD) AGV &gt; 5 cm pro Jahr zu jedem Zeitpunkt nach Baseline außer dem Monat 30-Intervall: 4,65 (2,42).</p> <p>Bei den Teilnehmern im Alter von <math>\leq 24</math> Monaten wurde nach Baseline zu allen Intervall-Zeitpunkten eine Abnahme der AGV festgestellt. Dieser Rückgang war bei Teilnehmern im Alter von 0 bis &lt; 6 Monaten stärker ausgeprägt als bei Teilnehmern im Alter von <math>\geq 6</math> bis &lt; 24 Monaten und verlangsamte sich erheblich und stabilisierte sich mit zunehmendem Alter der Teilnehmer im zweiten Jahr der Behandlung.</p>	<p>Erheblicher langfristiger Nutzen</p>
<p>BMN 111-206/208 (4 Monate bis &lt; 5 Jahre)</p>	<p><b>Vergleichende Analyse:</b> Vosoritid-Behandlung in BMN 111-206/208 versus zwei externe Kontrollarme (ACH-NH/CLARITY und Placebo-Daten)</p>	<p>1</p>	<p>Längsschnittanalyse (1 Jahr): Verbesserung der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (LS-Mittelwert Differenz [95% KI]) versus externe Kontrolle:</p> <p><math>\geq 24</math> bis &lt;60 Monate: 1,79 (1,15; 2,44); <math>p &lt; 0,0001</math>  <math>\geq 6</math> bis &lt;24 Monate: 2,23 (1,24; 3,22); <math>p &lt; 0,0001</math>          0 bis &lt;6 Monate: 0,36 (-1,32; 2,05); <math>p = 0,6708</math></p>	<p>Erheblicher langfristiger Zusatznutzen</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Vergleichende 1-Jahres-Längsschnittsanalysen			
<b>z-Score Körpergröße</b>				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-301 z-Score basierend auf <b>Referenzpopulation mit durchschnittlicher Statur</b> Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 260 und darüber hinaus bis max. Woche 312	5 und bis max. 6	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 (1 Jahr): +0,24 (0,31) (n=58) Veränderung Woche 104 (2 Jahre): +0,44 (0,56) (n=53) Veränderung Woche 156 (3 Jahre): +0,64 (0,65) (n=55) Veränderung Woche 208 (4 Jahre): +0,84 (0,70) (n=49) Veränderung Woche 260 (5 Jahre): +1,15 (0,76) (n=9)  Auch bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid blieb die Verbesserung erhalten Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: -5,14 (1,09) (n=61) Veränderung Woche 52: +0,23 (0,34) (n=53) Veränderung Woche 104: +0,39 (0,64) (n=59) Veränderung Woche 156 (3 Jahre): 0,55 (0,80) (n=56) Veränderung Woche 182 (3,5 Jahre): +0,73 (0,84) (n=38)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-301 z-Score basierend auf <b>Referenzpopulation mit Achondroplasie</b> Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 260 und darüber hinaus bis max. Woche 312	5 und bis max. 6	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 (1 Jahr): +0,29 (0,18) (n=58) Veränderung Woche 104 (2 Jahre): +0,58 (0,30) (n=53) Veränderung Woche 156 (3 Jahre): +0,85 (0,41) (n=55) Veränderung Woche 208 (4 Jahre): +1,14 (0,43) (n=49) Veränderung Woche 260 (5 Jahre): +1,51 (0,53) (n=9)  Bei den Teilnehmern mit Wechsel nach 1 Jahr von Placebo auf Vosoritid zeigte sich eine ähnliche Wachstumsverbesserung	Erheblicher langfristiger Nutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Mittlerer (SD) z-Score Körpergröße an Baseline: 0,27 (0,94) (n=61) Veränderung Woche 52: +0,35 (0,21) (n=53) Veränderung Woche 104: +0,66 (0,36) (n=59) Veränderung Woche 156 (3 Jahre): +0,92 (0,46) (n=56) Veränderung Woche 182 (3,5 Jahre): +1,06 (0,47) (n=37)	
BMN 111-901/301/302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Vergleichende Analyse:</b> 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)	<b>Vergleichende 3-Jahres-Querschnittsanalyse:</b> Vosoritid-Behandlung in BMN 111-301/302 versus externe unbehandelte Kontrolle (ACH-NH-Studie/CLARITY)	3	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)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 z-Score basierend auf <b>Referenzpopulation mit durchschnittlicher Statur</b> Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Monat 96 und darüber hinaus bis Monat 102	8 und bis max. 8,5	Eine Verbesserung des z-Scores Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet  Mittlere (SD) Verbesserung gegenüber Baseline: Monat 48 (4 Jahre): +1,04 (0,70) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60 (5 Jahre): + 0,88 (0,65) (alle Kohorten) (n=25) Monat 72 (6 Jahre): + 0,98 (0,59) (alle Kohorten) (n=18) Monat 84 (7 Jahre): +1.02 (0.64) (alle Kohorten) (n=15) Monat 96 (8 Jahre): +0.84 (0.72) (Kohorten 1,2,3) (n=7)	Erheblicher langfristiger Nutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 z-Score basierend auf <b>Referenzpopulation mit Achondroplasie</b> Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Monat 96 und darüber hinaus bis Monat 102	8 und bis max. 8,5	Eine Verbesserung des z-Scores Körpergrößen wurde in allen vier Kohorten beobachtet. Mittlere (SD) Verbesserung gegenüber Baseline: Monat 48 (4 Jahre): +1,09 (0,48) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60 (5 Jahre): +1,29 (0,56) (alle Kohorten) (n=25) Monat 72 (6 Jahre): +1,56 (0,63) (alle Kohorten) (n=18) Monat 84 (7 Jahre): +1,67 (0,67) (alle Kohorten) (n=15) Monat 96 (8 Jahre): +1,67 (0,70) (Kohorten 1,2,3) (n=7)	Erheblicher langfristiger Nutzen
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	<b>Vergleichende Analyse:</b> 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 (4 Monate bis < 5 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-206 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 234	3 und bis max. 4,5	Mittlerer z-Score Körpergröße (SD): <u>vos/vos-Gruppe:</u> Baseline: -3,90 (0,91) (n = 42) Woche 52 (1 Jahr): -3,92 (0,73) (n=42) Woche 104 (2 Jahre): -4,10 (0,81) (n=41) Woche 156 (3 Jahre): -3,99 (0,88) (n = 33) Dies entspricht einer mittleren (SD) Veränderung gegenüber Baseline von +0,08 (0,90) Woche 182 (3,5 Jahre): -3,73 (0,98) (n=23) (nur 6 bis 60 Monate)  <u>plc/vos-Gruppe:</u> Baseline:-4,95 (1,23) (n = 31) Woche 52 (1 Jahr): -4,50 (1,11) (n=30) Woche 104 (2 Jahre): -4,53 (1,32) (n=20) Woche 156 (3 Jahre): -3,91 (1,98) (n = 4).	Erheblicher langfristiger Nutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			Die entsprechende mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline betrug +0,76 (0,66).	
BMN 111-206/208 (4 Monate bis < 5 Jahre)	<b>Vergleichende Analyse:</b> Vosoritid-Behandlung in BMN 111-206/208 versus zwei externe Kontrollarme (ACH-NH/CLARITY und Beobachtungs-/Placebo-Daten)  Vergleichende 1-, 2-, 3-, 4-Jahres-Längs- und Querschnittsanalysen	4	Anhand umfangreicher Analysen im Längs- und Querschnitt zum Verlauf des z-Score Körpergröße lässt sich der konsistente und andauernde Behandlungseffekt von Vosoritid auf das Wachstum über 1, 2, 3 und 4 Jahre der Nachbeobachtung bestätigen, unabhängig von der externen unbehandelten Kontrollgruppe (ACH-NH oder Beobachtungs-/Placebo-Daten).	Erheblicher langfristiger Zusatznutzen
<b>Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment</b>				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-301  Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 260 und darüber hinaus bis max. Woche 312	5 bis max. 6	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 5 Jahren Mittleres Verhältnis (SD) an Baseline: 1,98 (0,20) (n=58) Mittlere Veränderung (SD) gegenüber Baseline: Woche 52 (1 Jahr): -0,03 (0,11) (n=58) Woche 104 (2 Jahre): -0,09 (0,11) (n=45) Woche 156 (3 Jahre): -0,10 (0,13) (n=51) Woche 208 (4 Jahre): -0,14 (0,14) (n=48) Woche 260 (5 Jahre): -0,22 (0,16) (n=9)  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=57) Woche 156: -0,10 (0,10) (n=54) Woche 182: -0,12 (0,15) (n=38)	Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>BMN 111-901/301/302 (5 bis &lt;18 Jahre)</p>	<p><b>Vergleichende Analyse:</b> Vosoritid-Behandlung 111-301 (52 Wochen) + 111-302 (52 Wochen) versus unbehandelte Kontrolle 111-901 (52 Wochen) + 111-301 Placebo-Arm (52 Wochen)</p>	<p>2</p>	<p>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</p> <p>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</p>	<p>Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Zusatznutzen</p>
<p>BMN 111-202/205 (5 bis &lt;18 Jahre)</p>	<p><b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Monat 96 und darüber hinaus bis Monat 102</p>	<p>8 und bis max. 8,5</p>	<p>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.</p> <p>Mittlere (SD) Verbesserung des Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment gegenüber Baseline: Monat 48 (4 Jahre): -0,15 (0,12) (alle Kohorten) (n=29) Monat 60 (5 Jahre): -0,16 (0,11) (alle Kohorten) (n=23) Monat 72 (6 Jahre): -0,23 (0,18) (alle Kohorten) (n=16) Monat 84 (7 Jahre): -0,21 (0,12) (alle Kohorten) (n=15) Monat 96 (8 Jahre): -0,22 (0,09) (Kohorten 1,2,3) (n=7)</p>	<p>Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen</p>
<p>BMN 111-208 (4 Monate bis &lt; 5 Jahre)</p>	<p><b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-206 Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis max. Woche 234</p>	<p>3 bis max. 4,5</p>	<p>Bei allen Probanden 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:</p> <p><u>vos/vos-Gruppe:</u> Baseline: 2,60 (0,42) (n = 42) Woche 52 (1 Jahr): 2,38 (0,27) (n=42) Woche 104 (2 Jahre): 2,23 (0,21) (n=41) Woche 156 (3 Jahre): 2,10 (0,16) (n = 33)</p>	<p>Keine langfristige Verschlechterung, daher geringer Nutzen</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			<p>Dies entspricht einer mittleren (SD) Veränderung gegenüber Baseline von -0,38 (0,25) Woche 182 (3,5 Jahre): 2,07 (0,30) (n=23) (nur 6 bis 60 Monate)</p> <p><u>plc/vos-Gruppe:</u> Baseline: 2,36 (0,29) (n = 31) Woche 52 (1 Jahr): 2,27 (0,23) (n=30) Woche 104 (2 Jahre): 2,10 (0,14) (n=19) Woche 156 (3 Jahre): 1,95 (0,29) (n = 4). Die entsprechende mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline betrug -0,28 (0,04).</p>	
<b>Körperproportionen-verhältnisse der Extremitäten</b>				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> 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)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> 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 (4 Monate bis < 5 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> 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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<b>PedsQL</b>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> 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)	<b>Analyse</b> der 3-Jahres Ergebnisse <b>auf Item- und Domänenebene</b> 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
<b>QoLISSY</b>				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> 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 Elternberichteten Version unverändert	Kein Hinweis auf langfristige Veränderung
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Analyse</b> der 3-Jahres Ergebnisse <b>auf Item- und Domänenebene</b> 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
<b>WeeFIM</b>				
BMN 111-301/302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-301	2,5	Es wurden keine offensichtlichen Veränderungen der WeeFIM-Scores im Laufe der Zeit beobachtet.	Kein Hinweis auf langfristige Veränderung



Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Veränderung gegenüber Start der Vosoritid-Behandlung bis Woche 130			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>				
BMN 111-302 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-301	etwa 6	<p>Insgesamt nahm über die bisher 6 Jahre dauernde Behandlung die Anzahl der berichteten Ereignisse und der entsprechende Anteil der Probanden ab.</p> <p>Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein UE führte zum Abbruch der Studie</li> <li>• Es gab keine unerwarteten Sicherheitsereignisse</li> <li>• Die Mehrheit der Probanden hatte Ereignisse von leichtem und moderatem Schweregrad (37,8% Grad 1; 44,5% Grad 2; 16,0% Grade 3; 0,8 % Grade 4. Im Rahmen der Studie wurden keine Todesfälle berichtet.</li> <li>• Bei den 22 (18,5%) Probanden mit SUE kam es nur bei einem Probanden zum Abbruch des Studienmedikaments (nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation)</li> <li>• Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Nasopharyngitis (49 [41,2 %] Teilnehmer), Pyrexie (46 [38,7%] Teilnehmer) und Kopfschmerzen (41 [34,5%] Teilnehmer).</li> <li>• Bei 2 (1,7 %) Teilnehmern traten insgesamt 5 nicht schwerwiegende Grad <math>\geq 2</math> Reaktionen an der Einstichstelle auf. Bei 11 (9,2 %) Teilnehmern 32 nicht schwerwiegende Reaktionen an der Einstichstelle (ohne Blutergüsse) mit einer Dauer von &gt; 24 Stunden auf.</li> <li>• Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, keine avaskuläre Nekrose und Osteonekrose. Bei 7 (5,9%) Patienten kam es zu Frakturen, von denen alle bis auf eine als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet wurden. Bei 16 (13,4%) Probanden kam es zu einer Senkung des Blutdrucks; alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und keines führte zu einer Dosisänderung. Hypersensitivität</li> </ul>	Hinweis auf langfristig gute Verträglichkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			bei 25 (21,0 %) sowie Herzfrequenzveränderung bei einem (0,8 %) Probanden.	
BMN 111-202/205 (5 bis <18 Jahre)	<b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss der Phase 2-Dosis-Eskalations-Studie BMN 111-202	bis zu 9	<p>Insgesamt nahm über die bisher 9 Jahre dauernde Behandlung die Anzahl der berichteten Ereignisse und der entsprechende Anteil der Probanden ab.</p> <p>Die Behandlung mit Vosoritid wurde gut vertragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es gab keine unerwarteten Sicherheitsereignisse</li> <li>• Ein Proband setzte die Studienmedikation aufgrund eines nicht schwerwiegenden UE (Transaminasen erhöht) ab</li> <li>• Die Mehrheit der Probanden hatte Ereignisse von leichtem und moderatem Schweregrad (2 [6,7%] Grad 1, 20 [66,7%] Grad 2), 8 (26,7%) Probanden hatten Grad 3. Im Rahmen der Studie wurden keine Todesfälle berichtet</li> <li>• Bei 8 Probanden traten SUE auf (bei 3 innerhalb der ersten 2 Jahre, 2 im Jahr 5, 1 im Jahr 6, 2 im Jahr 7, 1 im Jahr 8). Sie standen in keinem Zusammenhang mit Vosoritid).</li> <li>• Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Pyrexie (19 [63,3 %] Teilnehmer), Husten (18 [60,0%] Teilnehmer), Infektionen der oberen Atemwege (16 [53,3%] Teilnehmer) und Nasopharyngitis (15 [50,0 %] Teilnehmer).</li> <li>• Bei 1 (3,3 %) Teilnehmern traten eine nicht schwerwiegende Grad <math>\geq 2</math> Reaktionen an der Einstichstelle auf. Bei 16 (53,3 %) Teilnehmern 34 nicht schwerwiegende Reaktionen an der Einstichstelle (ohne Blutergüsse) mit einer Dauer von &gt; 24 Stunden auf.</li> <li>• Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, keine avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen. Blutdruckabfall bei 14 (46,7%) Probanden (33 nicht schwerwiegende Ereignisse), Änderung der Herzfrequenz bei 2 (6,7%) Probanden, Hypersensitivitäts-SMQ bei 15 Probanden (50,0%) (38 Ereignisse). Bei einem Probanden traten 2 Frakturen (auf Traumata zurückzuführen) auf.</li> </ul>	Hinweis auf langfristig gute Verträglichkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>BMN 111-208 (4 Monate bis &lt; 5 Jahre)</p>	<p><b>Langzeit-Verlängerungsstudie</b> nach Abschluss RCT BMN 111-206</p>	<p>bis zu 5</p>	<p>Die langfristige Verabreichung von Vosoritid von bis zu 5 Jahren wurde im Allgemeinen gut vertragen. Zwischen den Altersgruppen gab es keine großen Unterschiede.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur bei einem Probanden kam es zum Abbruch des Studienmedikaments</li> <li>• Die Mehrheit der Probanden hatte Ereignisse von leichtem und moderatem Schweregrad (19 [26,0%] Grad 1, 43 [58,9%] Grad 2), 10 (13,7%) Probanden hatten Grad 3.</li> <li>• SUE traten bei 15 (20%) Teilnehmern auf. Es traten keine Todesfälle und keine mit der Studienmedikation in Verbindung gebrachten SUE auf.</li> <li>• Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Pyrexie (43 [58,9 %] Probanden), Infektionen der oberen Atemwege (34 [46,6 %] Probanden), COVID-19 (31 [42,5 %] Probanden) sowie Nasopharyngitis und Erbrechen (jeweils 30 [41,1 %] Probanden).</li> <li>• Bei 14 (19,2%) Teilnehmern traten 141 nicht schwerwiegende Grad <math>\geq 2</math> Reaktionen an der Einstichstelle (ohne Blutergüsse) mit einer Dauer von &gt; 24 Stunden auf.</li> <li>• Weitere UE von besonderem Interesse: keine Epiphysenlösung des Femurkopfs, keine Änderung der Herzfrequenz, keine avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen. Blutdruckabfall bei 2 (2,7%) Probanden, Hypersensitivität bei 28 Probanden (38,4%). Ein Proband (1,4%) erlitt eine Fraktur (Grad 2, nicht schwerwiegend, und nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend)</li> </ul>	<p>Hinweis auf langfristige 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>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

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

Im Intervall von 5 bis 13 Jahren, in denen 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 (3,077 cm pro Jahr auf alle 13 Jahre gerechnet). Dies verdeutlicht, dass die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit in linearer Weise zu einem entsprechenden Größendefizit führt. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass es bei Patienten mit ACH im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Statur nur einen geringen oder keinen pubertären Wachstumsschub gibt.

Die Krankheit, für die Vosoritid bisher die einzige spezifische Therapie darstellt, ist durch Langzeitfolgen wie Schmerzen und andere Komplikationen gekennzeichnet. Praktisch alle

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

klinischen Merkmale der ACH sind auf die Anomalien des endochondralen Wachstums zurückzuführen, entweder direkt oder aufgrund eines disproportionalen Wachstums der endochondralen Knochen im Vergleich zu benachbarten Strukturen aus anderen Geweben.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid bei der Behandlung von Kindern mit ACH wurde in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm, bestehend aus sechs klinischen Studien, einer Beobachtungsstudie und aus mehreren Quellen zum natürlichen Verlauf untersucht. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden Daten der beiden 1-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten Studien BMN 111-301 (mit 121 Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren) und BMN 111-206 (mit 75 teilnehmenden Säuglingen und Kindern von 0 bis 5 Jahren, ab-4 Monaten in Behandlung) herangezogen, die jeweils einen direkten Vergleich von Vosoritid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care ermöglichen, die durch den Kontrollarm Placebo repräsentiert ist. 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.

Zusätzlich zu diesen zwei randomisierten vergleichenden Studien umfasst das Studienprogramm eine vorausgehende prospektive Beobachtungsphase (BMN 111-901) sowie vier Langzeitbeobachtungen: BMN 111-302, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-301, BMN 111-208, eine offene Erweiterungsstudie der Studie BMN 111-206 sowie 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 nahezu 9 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 unbehandelten Kohorte durchgeführt.

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

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(basierend auf US-amerikanischen Referenzpopulationen) auf deutsche bzw. europäische Referenzpopulationen.

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 4 Monaten bis <18 Jahre abdecken, können für alle betrachteten Endpunkte im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, die einen Hinweis darstellen.

### **Jährliche 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 4 Monate bis < 18-Jährigen einen statistisch signifikanten Vorteil, der für die 5- bis <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 4,5 Jahre, 6 und bis max. 8,5 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**

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 4 Monate bis < 18-jährigen Kinder und Jugendlichen insgesamt höhere z-Scores für Körpergröße mit einem p-Wert nahe an der Signifikanzschwelle, 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 Vosoritid-Behandlung war für die unter 5-Jährigen in der 52-Wochen-Studie noch nicht gleichermaßen ausgeprägt. Diese Diskrepanz erklärt sich durch die sehr variable und schnell abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit bei sehr jungen Kindern mit Achondroplasie, bei denen ein Altersunterschied einen großen Effekt auf die Wachstumsmessungen haben kann. Wie die vergleichenden Langzeitergebnisse der 111-208-Studie zeigen, ist jedoch davon auszugehen, dass sich in dieser Gruppe unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Ursache der ACH und des Wirkmechanismus von Vosoritid mit der

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeit die Wirksamkeit manifestieren wird. 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 4,5 Jahre, 6 und bis max. 8,5 Jahren (wenn auch erst wenige Patienten die Studie soweit absolviert hatten) erhalten blieb.

Insgesamt lässt sich somit für den Endpunkt z-Score Körpergröße für die Zielpopulation ein **Hinweis auf einen erheblicher Zusatznutzen** ableiten.

### **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 4,5 Jahre, 6 und bis max. 8,5 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**

Es wurde 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 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™**

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 in der Altersgruppe der 5- < 18-Jährigen aus der RCT-Studie **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

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Selbstberichtsversion, in der Elternversion nicht, signifikant. Hieraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand QoLISSY®**

In der randomisierten, kontrollierten Studie BMN 111-301 zeigte sich kein Unterschied (Elternberichtet) oder kein deutlicher Unterschied (selbstberichtet) in der Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen. Die Punktzahlen blieben auch in der Verlängerungsstudie bis zu 2,5 Jahren unverändert. Somit kann für diesen Endpunkt aus der RCT-Studie kein Zusatznutzen abgeleitet werden. 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. Insgesamt zeigten 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. Der **Zusatznutzen** für diesen Endpunkt insgesamt in der Altersgruppe der 5- < 18-Jährigen ist daher **nicht quantifizierbar**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand ITQOL**

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. Es kann für diesen Endpunkt in der Altersgruppe der 4 Monate bis 5-Jährigen deshalb **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### **Funktionelle Selbständigkeit anhand WeeFIM®**

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der WeeFIM®-Scores in den Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 und im Lauf der Zeit nach 2,5 Jahren Behandlung in Studie BMN 111-302 festgestellt. Deshalb kann für diesen Endpunkt ab 4 Monaten **kein Zusatznutzen** abgeleitet werden.

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Vosoritid hat 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. Zusammengefasst sprechen die Daten für ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil und auch eine langfristig gute Verträglichkeit. Es ergibt sich somit **kein Hinweis auf einen Nachteil oder Schaden**.



**Für Kinder mit Achondroplasie ab 4 Monaten 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 therapierelevanten Nutzens.

Aus der signifikanten Zunahme der Jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit und Verbesserung des z-Score Körpergröße nach einem Jahr sowie der ausgebliebenen Veränderung der Körperproportionen und damit ausgebliebenen Verschlechterung der Disproportionalität, aus einem möglichen Trend zur Verbesserung der Lebensqualität nach 3 Jahren in der körperlichen Domäne, bei sehr guter Verträglichkeit, auch über Jahre, ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Vosoritid gegenüber der zVT. Durch das oben beschriebene umfassende Studienprogramm für Vosoritid konnte in der Gesamtschau der Ergebnisse auch die Nachhaltigkeit des Behandlungseffektes gezeigt werden, so dass sich durch die Behandlung mit Vosoritid insgesamt ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für die Zielpopulation ableiten lässt.

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

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

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

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

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

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

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

Der Beleg der Wirksamkeit durch das klinische Studienprogramm von Vosoritid wurde von der EMA für Kinder ab 4 Monaten herangezogen. Die Zielpopulation besteht aus Patienten mit Achondroplasie ab 4 Monaten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

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

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

Achondroplasie ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung, die durch disproportionales Skelettwachstum und dadurch bedingte Langzeitfolgen gekennzeichnet ist, und für die es bis zur Zulassung von Vosoritid keine spezifische Behandlung gab, die den Krankheitsmechanismus adressiert. Infolgedessen benötigten ACH-Patienten vor der Zulassung von Vosoritid in der Regel eine Reihe von symptomatischen Behandlungen, oft in Form von schmerzhaften invasiven Eingriffen, um die Auswirkungen der ACH und ihrer Komplikationen zu lindern. Aufgrund fehlender Behandlungsalternativen wurden (bzw. werden) in einigen Ländern Gliedmaßen-verlängernde Operationen eingesetzt, um die Körpergröße zu erhöhen und die Proportionalität von Patienten mit ACH zu verbessern. In Deutschland gehörten diese Verfahren nicht zur Standardversorgung. In der deutschen S1-Leitlinie zum Kleinwuchs waren bis zur Überarbeitung im März 2023 keine spezifischen Behandlungen für die ACH empfohlen. In der Zwischenzeit enthält sie eine Empfehlung für Vosoritid als wirksame und gut verträgliche Therapieoption. Ein Europäisches Netzwerk von Spezialisten (European Achondroplasia Forum (EAF)) stellte fest, dass nach erfolgter Diagnose ein lebenslanges Krankheitsmanagement durch ein multidisziplinäres Team unter der Leitung eines Arztes mit Erfahrung in Achondroplasie erfolgen muss und der Zugang zu zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten ermöglicht werden sollte.

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

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

Der therapeutische Nutzen von Vosoritid besteht darin, der Ursache des Kleinwuchses und der Disproportionalität entgegenzuwirken und somit die Krankheitslast (repräsentiert durch die deutliche Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte) und Lebensqualität deutlich zu verbessern, da die genannten Schwierigkeiten und Komplikationen vermieden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vosoritid kann die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit erhöhen und die Wachstumskurve der Kinder im Vergleich zu unbehandelten ACH-Patienten nach oben korrigieren. Beides wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase 3-Studie demonstriert, in der sich die Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) erhöhte, der z-Score der Körpergröße verbesserte, und sich ein Trend hin zu einer verbesserten Proportionalität zeigte. Gemeinsam mit den Resultaten einer längeren Phase 2 Studie, die zeigte, dass die Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit über mehrere Jahre erhalten blieb (beim letzten Datenschnitt bis zu 8,5 Jahren), sowie Daten einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Phase 2-Studie mit 0-5-jährigen ACH-Patienten, liefern diese Daten einen Hinweis auf eine beträchtliche Verbesserung des Wachstums. Insbesondere, wenn die Kinder so früh wie möglich behandelt werden, weswegen die regulatorische Behörde die Zulassung für Kinder ab 4 Monaten erteilt hat.

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 ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Achondroplasie	430 (362 bis 510)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Achondroplasia	ACH Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren	Erheblicher Zusatznutzen	316
A	Achondroplasia	ACH Patienten im Alter von 4 Monaten bis < 5 Jahren	Geringer Zusatznutzen	114

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Füllen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Achondroplasie	216.263,73

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Achondroplasie	Best Supportive Care	-	41,38

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit Vosoritid muss von einem Arzt begonnen und geleitet werden, der angemessen im Management solcher Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien qualifiziert ist. Die tägliche Gabe erfolgt dann durch geschulte Betreuungspersonen (z.B. Eltern).

### Art der Anwendung

Vosoritid ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Vor der Injektion muss eine medizinische Fachkraft:

- Pflegepersonen in die Zubereitung und die subkutane Injektion dieses Arzneimittels einweisen.
- Pflegepersonen und Patienten darin schulen, die Anzeichen und Symptome eines verminderten Blutdrucks zu erkennen.
- Pflegepersonen und Patienten informieren, was bei einer symptomatischen Blutdrucksenkung zu tun ist.

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

Jede Durchstechflasche und jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die zu verabreichende Menge von Vosoritid bei der empfohlenen Dosis hängt vom Körpergewicht des Patienten und der Vosoritid-Konzentration ab.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte beendet werden, sobald bestätigt ist, dass kein weiteres Wachstumspotenzial mehr besteht. Dies zeigt sich durch eine Wachstumsgeschwindigkeit von  $< 1,5$  cm/Jahr und dem Schließen der Epiphysen.

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