

# Vosoritid (Achondroplasie, $\geq 4$ Monate bis $< 2$ Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-116

Version: 1.0

Stand: 27.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1734

DOI: 10.60584/A23-116

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Vosoritid (Achondroplasie,  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

28.11.2023

## Interne Projektnummer

A23-116

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-116>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vosoritid (Achondroplasie,  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-116>.

**Schlagwörter**

Vosoritid, Achondroplasie, Kleinkind, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03583697, NCT03989947

**Keywords**

Vosoritide, Achondroplasia, Infant, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03583697, NCT03989947

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Johannes Wagner, Lübben

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Florian Innig.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Lukas Gockel
- Merlin Bittlinger
- Dorothee Ehlert
- Lisa Junge
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>3</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

#### **Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vosoritid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.11.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Johannes	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.24
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.33
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.33
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.38
I 4.3 Ergebnisse .....	I.39
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.44
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.46
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.46
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.49
I 6 Literatur .....	I.52
I Anhang A Suchstrategien.....	I.55
I Anhang B Ergebnisgraphen der Studie 206.....	I.56
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.57
I Anhang D Forest Plots der Metaanalysen.....	I.67
I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	I.70
I Anhang E.1 Ergebnistabellen zu ergänzend dargestellten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	I.70
I Anhang E.2 Ergebnisgraphen.....	I.73
I Anhang F Ergebnisse der Langzeitstudie BMN 111-208 .....	I.75
I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.100

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid .....	I.9
Tabelle 3: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid .....	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.17
Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen zu Langzeitdaten der Studien 206 und BMN 111-208 für Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 4 Monaten und $< 2$ Jahren bei der 1. Vosoritid-Dosis.....	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.25
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC .....	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.30
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.32
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC .....	I.34
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.38
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.40
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC .....	I.41
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vosoritid + BSC vs. BSC .....	I.47
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu BSC.....	I.49
Tabelle 17: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.50
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2 .....	I.57
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2 .....	I.60
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2 .....	I.60
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2 .....	I.61

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 .....	I.61
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 .....	I.65
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 .....	I.66
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 .....	I.66
Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC.....	I.70

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Verlaufskurven aus Modul 3 A des pU zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für durchschnittliche Kinder, sowie Kinder mit Achondroplasie.....	I.14
Abbildung 2: Darstellung des Zusammenhangs der vom pU vorgelegten Studien .....	I.18
Abbildung 3: Verlaufskurven aus Modul 3 A des pU zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für durchschnittliche Kinder, sowie Kinder mit Achondroplasie.....	I.50
Abbildung 4: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI der Körpergrößen z-Scores von Baseline zu Woche 52 – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022.....	I.56
Abbildung 5: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 der ergänzend dargestellten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022 .....	I.56
Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) .....	I.67
Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit .....	I.67
Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment .....	I.67
Abbildung 9: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge..	I.68
Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse .....	I.68
Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge.....	I.68
Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen.....	I.69
Abbildung 13: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt SUEs.....	I.69
Abbildung 14: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UEs) .....	I.69
Abbildung 15: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 für das ergänzend dargestellte Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022 .....	I.73

Abbildung 16: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala körperliche Fähigkeiten .....	1.73
Abbildung 17: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala Wachstum und Entwicklung.....	1.73
Abbildung 18: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala Schmerzen.....	1.74
Abbildung 19: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala Temperament und Stimmung.....	1.74
Abbildung 20: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala allgemeine Gesundheitswahrnehmung .....	1.74
Abbildung 21 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen 206/208 zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) unter Verwendung einer gesunden US-amerikanischen Referenzpopulation entsprechend der Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208 Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben. Datenschnitt: 19.12.2022 .....	1.75
Abbildung 22: Eigene Darstellung des Verlaufs der mittleren Körpergrößen z-Scores ( $\pm$ Standardabweichung) gegenüber einer gesunden Referenzpopulation, kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt: 19.12.2022.....	1.79
Abbildung 23 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen 206/208 zum ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit. Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208 Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben. Datenschnitt: 19.12.2022 .....	1.80
Abbildung 24: Box-Plot der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (6 Monatsintervall) für Patientinnen und Patienten 0 bis $< 6$ Monate (inkl. Sentinels), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt: 26.01.2022.....	1.84
Abbildung 25: Box-Plot der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (6 Monatsintervall) für Patientinnen und Patienten $\geq 6$ bis $< 24$ Monate (inkl. Sentinels), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt: 26.01.2022.....	1.84
Abbildung 26 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen 206/208 zum ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208 Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben. Datenschnitt: 19.12.2022 .....	1.85



Abbildung 27: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu  
Unterkörpersegment ( $\pm$  Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien  
206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten.  
Datenschnitt: 26.01.2022 ..... I.89

Abbildung 28 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen  
206/208 zum ergänzend dargestellten Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der  
Extremitäten. Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208  
Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben, für die  
Altersklasse  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate legt der pU in Modul 4 A keine separate  
Auswertung des vos/vos-Arms vor. Datenschnitt: 26.01.2022..... I.90

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPAR	European Public Assessment Report
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HLT	High Level Term (Begriff hoher Ebene)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITQoL	Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NFAH	Near final Adult Height (nahezu endgültige Erwachsenengröße)
plc	Placebo
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
vos	Vosoritid
WeeFIM	Pediatric Functional Independence Measure II
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vosoritid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.11.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie <sup>b</sup> ab 4 Monaten bis < 2 Jahre	BSC <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen.

### Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie BMN 111-206 (nachfolgend als Studie 206 bezeichnet). Für eine Einschätzung der Effekte einer längerfristigen Therapie mit Vosoritid werden Teilergebnisse der vom pU vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet. Diese enthalten zusätzlich zu der genannten Studie Daten aus der Studie BMN 111-208.

## **Studie 206**

Bei der Studie 206 handelt es sich um eine doppelblinde RCT der Phase II mit einer Dauer von 52 Wochen zur Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu Placebo bei Kindern im Alter von 0 bis  $< 5$  Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie.

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten der Kohorten 1 und 2 ( $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahre bzw.  $\geq 6$  Monate bis  $< 2$  Jahre) mussten zuvor eine mindestens 6-monatige Beobachtungsphase in der Studie BMN 111-901 aufweisen. Zudem musste im Rahmen dieser Beobachtungsphase eine Erhebung der Körpergröße bzw. Körperlänge vorliegen, die  $\geq 6$  Monate vor dem Screening der Studie 206 erfolgte. Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 (0 bis  $< 6$  Monate) mussten eine mindestens 3-monatige Beobachtungsphase vorweisen, welche durch eine Teilnahme an der Studie BMN 111-901 oder im Rahmen der Studie 206 (für Kinder im Alter von 0 bis  $\leq 3$  Monaten) erfolgen konnte.

Insgesamt wurden in der Studie 206 jeweils 32 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und den Vergleichsarm randomisiert.

In der Studie 206 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis  $< 5$  Jahren eingeschlossen. Die vorliegende Fragestellung umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Achondroplasie im Alter von 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Auswertungen zur relevanten Altersklasse herangezogen. Diese umfasst die Kohorte 2 (Alter:  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate, jeweils 8 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm) sowie die Kohorte 3 (Alter: 0 bis  $< 6$  Monate, 9 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 8 im Vergleichsarm) der Studie 206. Die in Kohorte 3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten aufgrund der erforderlichen Beobachtungsphase vorab (siehe oben) frühestens in einem Alter von 4 Monaten die 1. Dosis von Vosoritid. Die Kohorte 1 wird nachfolgend nicht mehr betrachtet. Wo möglich und sinnvoll werden die Kohorten 2 und 3 metaanalytisch zusammengefasst. Die Patientinnen und Patienten der Kohorten 2 und 3 wurden grundsätzlich zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Vosoritid oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 206 ausgegangen.

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

## **Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 206 als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels

Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM), haben für Kohorte 2 ein hohes Verzerrungspotenzial (für Kohorte 3 liegen für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten vor). Für alle weiteren Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Aufgrund dessen kann für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM), maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle weiteren Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Körpergröße (z-Score)*

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) sind derzeit aufgrund des begrenzten Zeitraums und der begrenzten Patientenzahl nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können.

#### *Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten*

Für die Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Verhältnisse der Extremitäten liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)*

Der WeeFIM wurde in der Studie 206 erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Für die Kohorte 3 (0 bis  $< 6$  Monate) liegen somit keine geeigneten Daten zur Einschätzung der funktionellen Selbstständigkeit vor. Für die Kohorte 2 ( $\geq 6$  Monate bis  $< 2$  Jahre) ergibt sich für

den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels WeeFIM, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *ITQoL*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Schwere UEs*

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Ereignisse im Endpunkt schwere UEs auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten weder in der Kohorte 2 noch in der Kohorte 3 der Studie 206 Ereignisse auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle (UE)*

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vosoritid. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

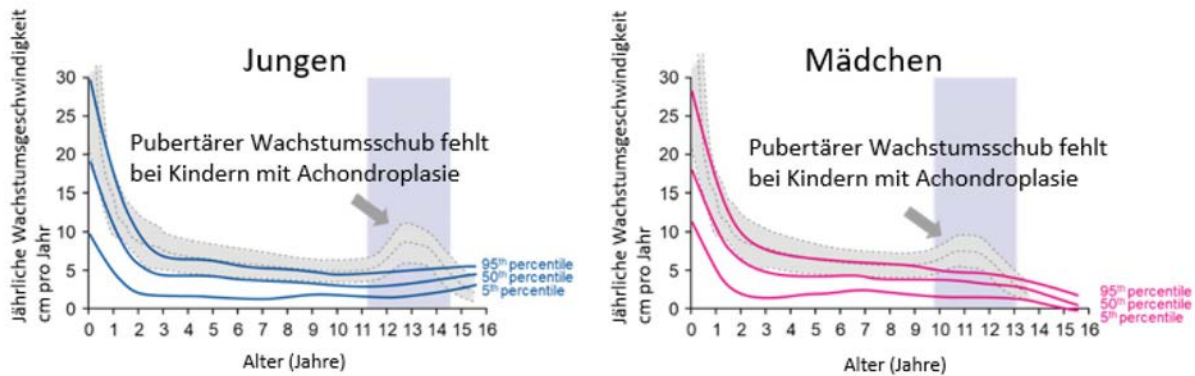
### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vosoritid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre mit Achondroplasie ergibt sich auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. einen Zusatznutzen von Vosoritid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Insgesamt umfasst die vorliegende Evidenz aus den Studien 206 und BMN 111-208 für die Altersgruppe  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre nur wenige Patientinnen und Patienten (Vosoritid: 17 vs. Placebo: 16) und ist daher limitiert.

Insbesondere sind auch die Langzeitdaten aus der Studie BMN 111-208 derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können. Es sind derzeit nur begrenzte Daten über einen Zeitraum von 3,5 Jahren (max. aussagekräftiger Zeitraum: Kohorte 2 = 3,5 Jahre; Kohorte 3 = 2 Jahre) für bis zu 23 Patientinnen und Patienten verfügbar, die keine eindeutigen Rückschlüsse erlauben.

In der Nutzenbewertung A23-92 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Patientinnen und Patienten unterscheiden sich jedoch maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung. Während die Patientenpopulation der Nutzenbewertung A23-92 ( $\geq 2$  Jahre) einen überwiegend konstanten Verlauf der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit aufweist, befinden sich die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung ( $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre) in einer hochdynamischen Wachstumsphase mit einer kontinuierlichen Abnahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit. Somit ist eine ergänzende Berücksichtigung der Evidenz aus der Nutzenbewertung A23-92 im Sinne einer Übertragung auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung nicht sachgerecht. Unabhängig davon liegen auch Unterschiede in der Pharmakokinetik vor, die zu einer höheren Dosis bei Kindern  $< 2$  Jahren führen.



durchgezogene Linien: Kinder mit Achondroplasie; gestrichelte Linien: durchschnittliche Kinder

Abbildung 1: Verlaufskurven aus Modul 3 A des pU zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für durchschnittliche Kinder, sowie Kinder mit Achondroplasie.

Auch wenn mit Blick auf das Wirkprinzip von Vosoritid ein möglichst früher Beginn der Therapie plausibel erscheint, um eine potenzielle Steigerung des Wachstums über einen maximalen Zeitraum und somit eine gesteigerte finale Körpergröße zu ermöglichen, ist die Ableitung eines Zusatznutzens derzeit nicht durch Daten gestützt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vosoritid.

Tabelle 3: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie <sup>b</sup> ab 4 Monaten bis < 2 Jahren	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.                      c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre mit Achondroplasie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie <sup>b</sup> ab 4 Monaten bis $< 2$ Jahre	BSC <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen. Der pU wählt für die von ihm herangezogene Evidenz keine Einschränkungen hinsichtlich einer Mindestbehandlungsdauer oder des Studientyps. Darüber hinaus schränkt der pU nicht entsprechend der oben genannten Fragestellung auf Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren ein, sondern betrachtet alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Vosoritid (ab einem Alter von 4 Monaten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind). Er legt in seinem Dossier unter weitere Untersuchungen auch Auswertungen vor, die Ergebnisse aus nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien umfassen, um Langzeiteffekte von Vosoritid abzubilden. Zum Umgang mit den unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten siehe Abschnitt I 3.1.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Vosoritid (Stand zum 16.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Vosoritid (letzte Suche am 12.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vosoritid (letzte Suche am 12.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Vosoritid (letzte Suche am 16.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Vosoritid (letzte Suche am 18.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Neben der eingeschlossenen Studie BMN 111-206 (nachfolgend als Studie 206 bezeichnet) wurde die laufende RCT BMN 111-209 [2] als grundsätzlich relevante Studie identifiziert, jedoch liegen im Dossier keine Ergebnisse vor. In die Studie wurden Kinder im Alter bis zu 12 Monate mit Achondroplasie und erhöhtem Risiko für den Bedarf einer Operation zur zervikomedullären Dekompression eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stellen damit eine Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung dar, wobei auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen wird, dass sich die dort untersuchte Population nicht in relevantem Umfang mit der zur Nutzenbewertung herangezogenen Patientenpopulation der Studie BMN 111-206 überschneidet. Im European Public Assessment Report (EPAR) [3] wird ein gekürzter Interimsbericht der Studie BMN 111-209 für die Beurteilung der klinischen Sicherheit aufgeführt. Diese Daten gehen im EPAR in die Auswertung einer gepoolten Sicherheitspopulation ein und liegen nicht separat für die Studie BMN 111-209 vor. Gemäß Studienprotokoll werden auch anthropometrische Messungen durchgeführt, sodass grundsätzlich auch Auswertungen zu im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevanten Nutzen-Endpunkten wie der Körpergröße (z-Score), siehe Abschnitt I 4.1, denkbar sind. Grundsätzlich erscheint somit eine Nutzen-Schaden-Abwägung auch für die in der Studie BMN 111-209 betrachtete Population mit erhöhtem Risiko für den Bedarf einer Operation zur zervikomedullären Dekompression möglich. Gemäß Angaben des pU ist jedoch für die noch laufende Studie BMN 111-209 zwar die Rekrutierung abgeschlossen, eine Interimsanalyse erfolge aber erst nach der 2-jährigen randomisierten Behandlungsphase.

Basierend auf den vorliegenden Informationen ist unklar, ob es sich bei dem im EPAR beschriebenen gekürzten Interimsbericht der Studie BMN 111-209 (Interimsbericht vom 25.02.2022 für die Beurteilung der klinischen Sicherheit) um einen von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt handelt. Sofern es sich um einen von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt handelt, stellt dieser einen für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt dar. In diesem Fall sind gemäß Dossievorlage für alle der für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen.

Da in der vorliegenden Bewertung ergänzend 1-armige Langzeitdaten einer Vosoritid-Behandlung betrachtet wurden, wurde auch hier die Vollständigkeit überprüft. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
BMN 111-206 (206 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [4,5]	ja [6-8]	ja [9]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

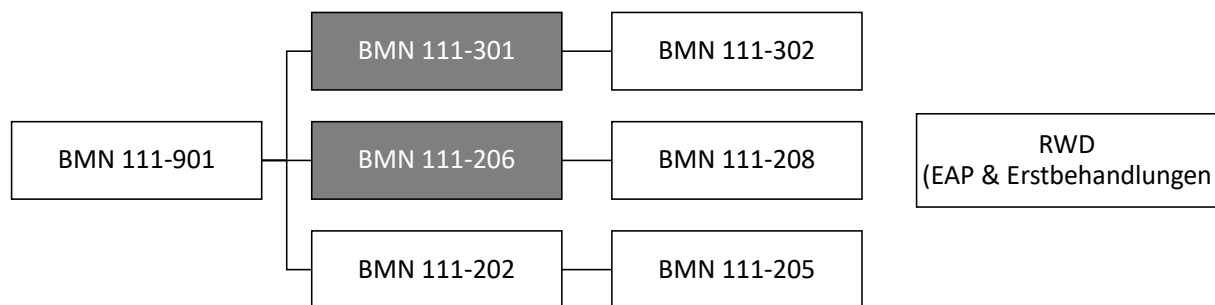
Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Vosoritid bei Patientinnen und Patienten im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren mit Achondroplasie umfasst die Studie 206. Die Studie 206 ist bereits aus einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bekannt, in welchem die Kohorte 1 der Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid herangezogen wurde [10]. Der pU betrachtet dagegen das gesamte Anwendungsgebiet von Vosoritid (siehe Kapitel I 2) und schließt neben der Studie 206 auch die RCT BMN 111-301 [11] in seinen Studienpool ein. In diese Studie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren und damit außerhalb des Altersbereichs der vorliegenden Fragestellung eingeschlossen. Die Studie ist

daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird nicht weiter betrachtet. Eine ausführliche Beschreibung der Studie BMN 111-301 findet sich in der Nutzenbewertung A23-92 [10]. Für eine Einschätzung der Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid werden Teilergebnisse der vom pU vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet (siehe nachfolgender Abschnitt).

### Langzeitdaten

In seinem Dossier legt der pU verschiedene Auswertungen zur Abbildung von Langzeiteffekten einer Therapie mit Vosoritid für das gesamte Anwendungsgebiet (Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind) vor. Diese umfassen je nach Auswertung Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten über die Zeiträume der RCTs 206 bzw. BMN 111-301 sowie deren jeweiligen Verlängerungsstudien (BMN 111-208 [12] und BMN 111-302 [13]), den Zeitraum der Studie BMN 111-202 [14] und ihrer Verlängerungsstudie BMN 111-205 [15] sowie über den Zeitraum der Beobachtungsstudie BMN 111-901 [16] von mindestens 1 Jahr, der RCT BMN 111-301 und das 1. Behandlungsjahr der Verlängerungsstudie BMN 111-302.

Abbildung 2 stellt eine Übersicht und den Zusammenhang der vorgelegten Evidenz dar.



schattiert: RCT; nicht schattiert: sonstiger Studientyp, EAP: Early Access Programm, RWD: Real World Data

Abbildung 2: Darstellung des Zusammenhangs der vom pU vorgelegten Studien

Eine ausführliche Beschreibung der durch den pU vorgelegten Langzeitdaten findet sich in der Nutzenbewertung A23-92 [10]. Im Vergleich zu Modul 4 A zur Nutzenbewertung A23-92 stellt der pU neue Datenschnitte für die Verlängerungsstudien BMN 111-205, BMN 111-208 und BMN 111-302 dar.

Die relevante Patientenpopulation der vorliegenden Fragestellung umfasst lediglich Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre mit Achondroplasie. Somit ist für die unterstützende Betrachtung von Langzeiteffekten einer Therapie mit Vosoritid nur die Studie BMN 111-208 als Verlängerungsstudie der in die Bewertung eingeschlossenen Studie 206 relevant und wird nachfolgend noch einmal beschrieben.

## **Studie BMN 111-208**

### *Studiencharakteristika*

Patientinnen und Patienten, welche die placebokontrollierte RCT 206 (zur Beschreibung siehe Abschnitt I 3.2) abgeschlossen haben, hatten anschließend die Möglichkeit an der offenen Verlängerungsstudie BMN 111-208 teilzunehmen und dort mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden. Insgesamt wurden 73 Patientinnen und Patienten in eine von 4 Alterskohorten (Alter bei 1. Gabe von Vosoritid: 0 bis  $< 6$  Monate,  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate,  $\geq 24$  bis  $< 60$  Monate,  $\geq 60$  Monate) eingeschlossen. Die Beobachtung erfolgt bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße (NFAH). Diese ist definiert als Nachweis des Verschlusses der Wachstumsfugen und einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit  $< 1,5$  cm pro Jahr. Für die laufende Studie BMN 111-208 legt der pU für die Endpunkte Körpergröße (z-Score), jährliche Wachstumsgeschwindigkeit und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment Auswertungen zum Datenschnitt vom 19.12.2022 vor. Die grafischen Darstellungen der Langzeitdaten in Modul 4 A zeigen jedoch einen älteren Datenschnitt (26.01.2022). Für die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten zieht der pU den Datenschnitt zum 26.01.2022 heran.

### *Vorgelegte Auswertungen zur relevanten Altersklasse und Umgang in der Nutzenbewertung*

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Langzeitdaten einer Vosoritid-Therapie der relevanten Altersklasse (4 Monate bis  $< 2$  Jahre) über den Zeitraum der Studien 206 und BMN 111-208 (nachfolgend als 206/208 bezeichnet).

Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen zu Langzeitdaten der Studien 206 und BMN 111-208 für Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 4 Monaten und  $< 2$  Jahren bei der 1. Vosoritid-Dosis (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Analysen	Vergleichend [ja/nein]	Externe Kontrollgruppe	Alter der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> [Monate]	Zeitraum bzw. Zeitpunkt <sup>b</sup> (davon aussagekräftig <sup>c</sup> )	Unterstützende Betrachtung [ja/nein]
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr]					
Veränderung gegenüber Baseline	nein (deskriptiv)	–	0 bis $< 6$	3 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	3,5 Jahre	nein
Längsschnittanalyse	ja	CLARITY	0 bis $< 6$	1 Jahr	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1 Jahr	nein
Körpergröße (z-Score)					
Veränderung zu Baseline (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [17])	nein (deskriptiv)	–	0 bis $< 6$	3 Jahre (2 Jahre)	ja
			$\geq 6$ bis $< 24$	3,5 Jahre (3,5 Jahre)	ja
Veränderung zu Baseline (z-Score gegenüber Achondroplasie-Referenz [18])	nein (deskriptiv)	–	0 bis $< 6$	3 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	3,5 Jahre	nein
Längsschnittanalyse (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [17])	ja	CLARITY	0 bis $< 6$	1 und 2 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1, 2 und 3 Jahre	nein
Querschnittanalyse (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [17])	ja	CLARITY	0 bis $< 6$	1 und 2 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1, 2 und 3 Jahre	nein
Längsschnittanalyse (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [17])	ja	Beobachtung/Placebo <sup>d</sup>	0 bis $< 6$	1 Jahr	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1 und 2 Jahre	nein
Längsschnittanalyse (z-Score gegenüber Achondroplasie-Referenz [18])	ja	Beobachtung/Placebo <sup>d</sup>	0 bis $< 6$	1 Jahr	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1 und 2 Jahre	nein
Querschnittanalyse (z-Score gegenüber gesunder CDC-Referenz [17])	ja	Beobachtung/Placebo <sup>d</sup>	0 bis $< 6$	1 und 2 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1, 2 und 3 Jahre	nein
Querschnittanalyse (z-Score gegenüber Achondroplasie-Referenz [18])	ja	Beobachtung/Placebo <sup>d</sup>	0 bis $< 6$	1 und 2 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1, 2 und 3 Jahre	nein

Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Auswertungen zu Langzeitdaten der Studien 206 und BMN 111-208 für Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 4 Monaten und  $< 2$  Jahren bei der 1. Vosoritid-Dosis (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Analysen	Vergleichend [ja/nein]	Externe Kontrollgruppe	Alter der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> [Monate]	Zeitraum bzw. Zeitpunkt <sup>b</sup> (davon aussagekräftig <sup>c</sup> )	Unterstützende Betrachtung [ja/nein]
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment					
Veränderung gegenüber Baseline	nein (deskriptiv)	–	0 bis $< 6$	3 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	3,5 Jahre	nein
Längsschnittanalyse	ja	Beobachtung/Placebo	0 bis $< 6$	1 Jahr	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1 und 2 Jahre	nein
Querschnittanalyse	ja	Beobachtung/Placebo	0 bis $< 6$	1 und 2 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$	1, 2 und 3 Jahre	nein
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten <sup>e</sup>					
Veränderung gegenüber Baseline	nein (deskriptiv)	–	0 bis $< 6$	2 Jahre	nein
			$\geq 6$ bis $< 24$ <sup>f</sup>	2,5 Jahre	nein
<p>a. Alterskohorte zu Beginn der Behandlung mit Vosoritid. Auswertungen liegen auch für Patientinnen und Patienten <math>&gt; 24</math> Monate zum Zeitpunkt der 1. Gabe von Vosoritid vor, diese sind jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>c. Angabe des aussagekräftigen Zeitraums erfolgt nur für Analysen, welche unterstützend betrachtet werden. Über einen längeren Zeitraum können aufgrund niedriger Patientenzahlen zu den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussagen getroffen werden.</p> <p>d. kombinierte prospektive Beobachtungsdaten der Studie BMN 111-901, Vorbehandlungsdaten aus der Studie 206 und Daten aus den Placebo-Armen der Studien BMN 111-301 und 206</p> <p>e. Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen</p> <p>f. Für die Kohorte 2 (<math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 24</math> Monate) legt der pU in Modul 4 A keine separate Auswertung der Kinder vor, welche bereits in der Studie 206 mit Vosoritid behandelt wurden (vos/vos-Arm).</p> <p>CDC: Centers for Disease Control and Prevention; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vos: Vosoritid</p>					

### Deskriptive Auswertungen

Die Auswertungen 206/208 umfassen deskriptiv berichtete Ergebnisse für die Gesamtpopulation sowie getrennt nach den jeweiligen Altersklassen 0 bis  $< 6$  Monate, 6 bis  $< 24$  Monate, 24 bis  $< 60$  Monate und  $\geq 60$  Monate. In Modul 4 A werden die Ergebnisse der jeweiligen Alterskohorte separiert nach dem jeweiligen Studienarm der Studie 206 und auch insgesamt dargestellt (ausgenommen Endpunkte zu Körperproportionsverhältnissen für die Altersklasse  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate, hier nur insgesamt). Bei der getrennten Darstellung nach Studienarm wurde unterschieden, ob die Patientinnen und Patienten in der Studie 206 im Interventionsarm waren und in der Verlängerungsstudie weiterhin Vosoritid erhielten (vos/vos [inkl. Sentinels]) oder in der Studie 206 zunächst Placebo erhielten und erst in der Studie BMN 111-208 eine Therapie mit Vosoritid begonnen haben (plc/vos). Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) legt der pU neben einer Auswertung unter Verwendung einer gesunden US-amerikanischen Referenzpopulation entsprechend der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) auch eine Auswertung gegenüber einer Achondroplasie-Referenz vor (zur näheren Beschreibung des Endpunkts Körpergröße [z-Score] siehe Abschnitt I 4.1). Für die unterstützende Betrachtung von Langzeiteffekten im Endpunkt Körpergröße (z-Score) sind aufgrund der vorliegenden Fragestellung (Alter  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre) jeweils die Auswertungen mit Kindern im Alter von 0 bis  $< 6$  Monaten und  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monaten relevant, und von diesen auch nur die vos/vos-Arme ohne Sentinels, da diese einen längeren Zeitraum mit einer Gabe von Vosoritid abbilden. Auswertungen unter Ausschluss der unverblindeten Sentinel-Patientinnen und -Patienten liegen nicht vor.

### Vergleichende Auswertungen

Als vergleichende Auswertungen legt der pU zu verschiedenen Endpunkten unterschiedliche Längs- und Querschnittsanalysen gegenüber externen Kontrollgruppen vor. Eine externe Kontrollgruppe wurde unter Verwendung von Daten aus der retrospektiven Beobachtungsstudie CLARITY (vom pU auch als ACH-NH bezeichnet) zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Achondroplasie-Patientinnen und -Patienten gebildet [18]. Als weitere externe Kontrollgruppe legt der pU für die Auswertung 206/208 einen Vergleich gegenüber kombinierten prospektiven Beobachtungsdaten der Studie BMN 111-901, Vorbehandlungsdaten aus der Studie 206 und Daten aus den Placebo-Armen der Studien BMN 111-301 und 206 vor (Beobachtung/Placebo).

Für die Längsschnittanalysen gegenüber Daten aus der Studie CLARITY wurde jeweils ein Matching nach Geschlecht, Alter zu Baseline (tatsächliches Alter in Monaten mit 1 Dezimalstelle  $\pm 1$  Monat), Körpergröße zu Baseline ( $\pm 5$  cm) und Körpergröße (z-Score) zu Baseline ( $\pm 1$  SDS) durchgeführt. Für die Längsschnittanalysen gegenüber den prospektiven Beobachtungs-/Placebodaten gibt der pU an, dass aufgrund zu weniger Teilnehmer mit ausreichendem Follow-up kein Matching durchgeführt wurde. Für die Querschnittsanalysen mit den externen Kontrollen aus der Studie CLARITY und den Beobachtungs-/Placebodaten



gibt der pU an das Matching getrennt für Baseline und die Jahre 1, 2, 3 und 4 je nach Alter (tatsächliches Alter in Monaten mit 1 Dezimalstelle  $\pm 1$  Monat) und Geschlecht durchzuführen. Tatsächlich hat der pU aufgrund limitierter Daten in den relevanten Altersklassen für das Jahr 4 gar keine Querschnittsanalysen durchgeführt und für das Jahr 3 nur teilweise.

Die vorgelegten Querschnittsanalysen gegenüber externen Kontrollarmen sind für die unterstützende Betrachtung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet, da in den gebildeten Kontrollgruppen nicht dieselben Patientinnen und Patienten über die Zeit beobachtet wurden. Durch den Querschnitt zu Baseline und dem jeweiligen Analysezeitpunkt können grundlegend verschiedene Vergleichspopulationen entstehen. Beim Vergleich 206/208 vs. CLARITY bzw. Beobachtung/Placebo gehen alle Kinder aus der Studie 206 in den Interventionsarm 206/208 für die Altersgruppe  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate ein, also auch die, die in der Studie 206 zunächst mit Placebo behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 0 bis  $< 6$  Monate, welche in der Studie 206 Placebo erhielten, sind ebenfalls von der Altersgruppe  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate umfasst, da diese zum Zeitpunkt der 1. Dosis Vosoritid in der Studie BMN 111-208 in die höhere Altersgruppe ( $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate) übergehen. Darüber hinaus gehen in der Auswertung 206/208 sowohl in der Altersgruppe 0 bis  $< 6$  Monate als auch in der Altersgruppe  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate die Sentinel-Patientinnen und -Patienten, die unverblindet Vosoritid erhielten (siehe hierzu auch Abschnitt I 3.2), ein.

Ungeachtet der zuvor genannten Kritikpunkte hat der pU keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der Studienpool ist somit hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig. Aufgrund dessen sind auch die Längsschnittanalysen nicht für eine unterstützende Betrachtung geeignet.

### Betrachtete Auswertungen

Zusammenfassend werden zur Bewertung des Zusatznutzens die deskriptiven Auswertungen der Veränderung gegenüber Baseline (nur die Kinder, die in der Studie 206 im Interventionsarm waren und in der Studie BMN 111-208 mit Vosoritid weiterbehandelt wurden) unterstützend betrachtet, um mögliche Effekte einer längerfristigen Behandlung mit Vosoritid einschätzen zu können (siehe Abschnitt I 5.2).

Es werden Analysen zu dem Endpunkt Körpergröße (z-Score), unterstützend betrachtet.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Langzeitdaten zwischen den verschiedenen Alterskohorten im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, wäre (insbesondere für z-Score und AGV) zudem grundsätzlich eine Darstellung der Körpergrößen z-Scores gegenüber dem Alter der Kinder (auf der x-Achse) sinnvoll.

Des Weiteren werden Ergebnisse zu den Endpunkten jährliche Wachstumsgeschwindigkeit, Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten ergänzend in I Anhang F dargestellt.

In seinem Dossier legt der pU für die Endpunkte Körpergröße (z-Score), jährliche Wachstumsgeschwindigkeit und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment ausschließlich tabellarische Auswertungen zum Datenschnitt 19.12.2022 vor. Die im Dossier vorgelegten grafischen Auswertungen sowie die Ergebnisse zum Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten basieren jedoch auf einem älteren Datenschnitt vom 26.01.2022. Sofern verfügbar werden die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten ergänzend in I Anhang F dargestellt. Basierend auf den Ergebnistabellen des pU zum Datenschnitt 19.12.2022 wurde für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) eine eigene grafische Darstellung erstellt (Abbildung 22). Für die lediglich ergänzend dargestellten Endpunkte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit sowie das Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment werden in I Anhang F die vom pU vorgelegten Abbildungen zum älteren Datenschnitt vom 26.01.2022 dargestellt (siehe Abbildung 24, Abbildung 25 sowie Abbildung 27).

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
206 <sup>b</sup>	RCT, doppelblind, parallel	Kinder mit genetisch bestätigter Achondro- plasie im Alter von 0 bis $< 60$ Monaten	<u>Kohorte 1<sup>c</sup></u> (Kinder im Alter von $\geq 24$ bis $< 60$ Monaten): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vosoritid<sup>d</sup> (N = 15)</li> <li>▪ Placebo (N = 16)</li> </ul> <u>Kohorte 2</u> (Kinder im Alter von $\geq 6$ bis $< 24$ Monaten): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vosoritid<sup>d</sup> (N = 8)</li> <li>▪ Placebo (N = 8)</li> </ul> <u>Kohorte 3</u> (Kinder im Alter von 0 bis $< 6$ Monaten): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vosoritid<sup>d</sup> (N = 9)</li> <li>▪ Placebo (N = 8)</li> </ul>	Screening: 4 Wochen <sup>e</sup>  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: 4 Wochen <sup>f</sup>	16 Zentren in Australien, Japan, USA, Vereinigtes Königreich  06/2018–01/2022	primär: Körperlänge/-größe <sup>g</sup> auf Basis von z-Scores sowie UEs  sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Für eine Teilnahme an der Studie 206 mussten Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 und 2 zur Erhebung von Wachstumsdaten zuvor <math>\geq 6</math> Monate an der Beobachtungsstudie BMN 111-901 teilnehmen. Die Erhebung der Wachstumsdaten über einen Zeitraum von 3 Monaten konnte für die Kohorte 3 durch die Teilnahme an der Beobachtungsstudie BMN 111-901 oder direkt in der Studie 206 (bei Kindern im Alter von 0 bis <math>\leq 3</math> Monaten) selbst erfolgen. Im Anschluss an die Studie 206 konnten alle geeigneten Patientinnen und Patienten in der offenen Erweiterungsstudie BMN 111-208 mit Vosoritid weiterbehandelt werden. Insgesamt gingen 73 Kinder in die offene Erweiterungsstudie über.</p> <p>c. Diese Kohorte ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Eine ausführliche Darstellung dieser Kohorte findet sich in der Nutzenbewertung A23-92 [10].</p> <p>d. Sentinel-Patientinnen und -Patienten erhielten Vosoritid unverblindet und wurden zur Einschätzung der kurzfristigen Sicherheit und Pharmakokinetik 8 Tage überwacht. Erst nach Genehmigung durch das Datenüberwachungskomitee wurden die restlichen Patientinnen und Patienten in die jeweilige Kohorte aufgenommen. Nach Abschluss der Woche 12 der entsprechenden Sentinel-Patientinnen und -Patienten sowie einer Prüfung durch das Datenüberwachungskomitee wurden die Sentinel-Patientinnen und -Patienten der nächst jüngeren Kohorte behandelt. In Kohorte 1 und 2 wurden jeweils 4 Sentinels unverblindet eingeschlossen sowie 3 Sentinels in Kohorte 3.</p> <p>e. Für Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 erfolgte nach dem Screening eine 3-monatige Beobachtungsphase zur Erhebung von Baseline-Wachstumsdaten, sofern diese nicht bereits in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 erhoben wurden.</p> <p>f. Die Visite zur Sicherheitsnachbeobachtung wurde nicht durchgeführt, wenn die Patientin oder der Patient innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis in eine weitere Vosoritid-Studie bzw. ein Register übergang.</p> <p>g. Die Erfassung der Körperlänge erfolgte im Liegen, die Körpergröße wurde im Stehen erfasst.</p> <p>BSC: Best supportive Care; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
206	Vosoritid s. c. 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht <sup>a</sup> , 1-mal täglich	Placebo s. c., 1-mal täglich
	Dosisanpassungen <ul style="list-style-type: none"> <li>nur für Sentinel-Patientinnen und -Patienten, falls die AUC der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve relevant von der der 15 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> Kohorte aus der Studie BMN 111-202 abweicht</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wachstumshormone, insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 oder anabole Steroide in den letzten 6 Monaten oder für länger als 3 Monate</li> <li>Hüftoperationen</li> <li>gliedmaßenverlängernde Operationen, Wirbelsäulen- oder Langknochenoperation oder eine knochenbezogene Operation mit chronischen Komplikationen</li> <li>Neueinleitung einer Schlafapnoe-Behandlung <math>&lt; 2</math> Monaten vor dem Screening</li> <li>Kortikosteroide für <math>\geq 1</math> Monat in den vorangegangenen 12 Monaten<sup>b</sup></li> <li>chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten<sup>b, c</sup>, GnRH Agonisten oder anderen Medikamenten, die nach Einschätzung der Prüfenden die Sicherheit oder Fähigkeit zur Teilnahme an dieser klinischen Studie beeinträchtigen könnten</li> <li>andere Prüfpräparate oder Prüfgeräte (<math>&lt; 30</math> Tage vor Screening) für Achondroplasie oder Kleinwüchsigkeit (zu irgendeinem Zeitpunkt)</li> <li>Medikamente, die das QT/QTc-Intervall verlängern (<math>&lt; 14</math> Tage oder <math>&lt; 5</math> Halbwertszeiten vor der Screeningvisite)<sup>b</sup></li> </ul>	
	<b>Erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>niedrig dosiertes, inhalatives Steroid für Asthma oder intranasale Steroide</li> </ul>	
	<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>geplante gliedmaßenverlängernde Operationen</li> </ul>	
	<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zusätzliche Medikamente nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes</li> </ul>	
	a. Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 erhielten zunächst 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Vosoritid. Die Dosis wurde nach der Auswertung der Sicherheits- und Pharmakokinetik-Daten der Sentinel-Patientinnen und -Patienten auf 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ angehoben. Bei der Visite unmittelbar vor dem 2. Geburtstag der Patientinnen und Patienten wurde die Dosis auf 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ reduziert.	
	b. gilt für Kohorte 3 bereits zur Teilnahme an der 3-monatigen Beobachtungsphase	
	c. darunter ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Diuretika, Betablocker, Calciumkanalblocker, Herzglykoside sowie systemische Anticholinergika.	
	ACE: Angiotensin-Konvertierungsenzym; AUC: Area under the Curve; BSC: Best supportive Care; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan	

### Studiendesign und Patientenpopulation

Bei der Studie 206 handelt es sich um eine doppelblinde RCT der Phase II mit einer Dauer von 52 Wochen zur Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu Placebo bei Kindern im Alter von 0 bis  $< 5$  Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie.

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten der Kohorten 1 und 2 ( $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahre bzw.  $\geq 6$  Monate bis  $< 2$  Jahre) mussten zuvor eine mindestens 6-monatige Beobachtungsphase in der

Studie BMN 111-901 aufweisen. Zudem musste im Rahmen dieser Beobachtungsphase eine Erhebung der Körpergröße bzw. Körperlänge vorliegen, die  $\geq 6$  Monate vor dem Screening der Studie 206 erfolgte. Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 (0 bis  $< 6$  Monate) mussten eine mindestens 3-monatige Beobachtungsphase vorweisen, welche durch eine Teilnahme an der Studie BMN 111-901 oder im Rahmen der Studie 206 (für Kinder im Alter von 0 bis  $\leq 3$  Monaten) erfolgen konnte. Weiterhin durfte kein Hinweis auf eine zervikomedulläre Kompression vorliegen, die einen operativen Eingriff innerhalb von 60 Tagen nach Screening notwendig macht. Ebenfalls führte eine geplante Operation an der Wirbelsäule oder zur Gliedmaßenverlängerung, eine Fraktur der langen Knochen oder der Wirbelsäule innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, eine vorangegangene Hüftoperation oder eine schwere Hüftdysplasie sowie eine schwere unbehandelte Schlafapnoe zum Studienausschluss. Insgesamt wurden 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Zu Beginn der Studie wurden zunächst 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten der ältesten Kohorte (Kohorte 1) zur Bewertung der kurzfristigen Sicherheit und Pharmakokinetik offen mit Vosoritid behandelt. Nachdem alle Sentinels den Tag 8 der Behandlung absolvierten, wurde die Kohorte für die restlichen Patientinnen und Patienten geöffnet. Sobald die Sentinels der entsprechenden Kohorte die Woche 12 der Behandlung abgeschlossen hatten, wurden die Daten zur kurzfristigen Sicherheit und Pharmakokinetik durch das Datenüberwachungskomitee bewertet. Im Anschluss wurden die Sentinel-Patientinnen und -Patienten der nächstjüngeren Alterskohorte mit Vosoritid behandelt und analog verfahren. In Kohorte 2 und Kohorte 3 wurden 4 bzw. 3 Sentinel-Patientinnen und -Patienten offen mit Vosoritid behandelt. Insgesamt erhielten damit in der Studie 206 11 Kinder unverblindet Vosoritid.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde innerhalb der Kohorten 1 und 2 nach dem Merkmal Alter ( $\geq 24$  bis  $< 36$  Monate vs.  $\geq 36$  bis  $< 60$  Monate für Kohorte 1 bzw.  $\geq 6$  bis  $< 15$  Monate vs.  $\geq 15$  bis  $< 24$  Monate für Kohorte 2) stratifiziert. Insgesamt wurden in der Studie 206 jeweils 32 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und den Vergleichsarm randomisiert.

Entsprechend der Randomisierung wurden die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  Vosoritid [19] oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. Für Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 erfolgte nach Auswertung der pharmakokinetischen Erhebungen eine Dosiserhöhung von den ursprünglich geplanten  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  Vosoritid auf  $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Die initiale Dosis der Kohorte 3 lag zulassungskonform bei  $30 \mu\text{g}/\text{kg}$  [19]. Aufgrund abweichender Dosierungsstrategien in der Studie 206 (nach Gewicht und Alter) und der Fachinformation (nach Gewicht) kommt es zu patientenindividuellen Abweichungen zwischen der zulassungskonformen Dosis und der tatsächlich in der Studie verabreichten Dosis. Die Abweichungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht relevant. Die in Kohorte 3 eingeschlossenen Patientinnen und

Patienten erhielten aufgrund der erforderlichen Beobachtungsphase vorab (siehe oben) frühestens in einem Alter von 4 Monaten die 1. Dosis von Vosoritid. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes erlaubt. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC siehe nachfolgenden Abschnitt.

Der primäre Endpunkt der Studie 206 war die Veränderung des z-Scores der Körperlänge/-größe sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Im Anschluss an die Studie 206 hatten alle geeigneten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in der offenen Verlängerungsstudie BMN 111-208 mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden.

### **Relevante Teilpopulation der Studie 206**

In der Studie 206 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis  $< 5$  Jahren in 3 verschiedenen Alterskohorten eingeschlossen. Die vorliegende Fragestellung umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Achondroplasie in einem Alter von 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation herangezogen. Diese umfasst die Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 (Alter  $\geq 6$  Monate bis  $< 2$  Jahre, ohne Sentinel-Patientinnen und -Patienten) sowie der Kohorte 3 (Alter 0 bis  $< 6$  Monate, ohne Sentinel-Patientinnen und Patienten). In Kohorte 3 fallen auch die Patientinnen und Patienten unter die vorliegende Fragestellung, die zu Studieneinschluss  $< 4$  Monate alt waren, da für diese zunächst eine Beobachtungsphase erfolgte, sodass die Patientinnen und Patienten bei Erhalt der ersten Dosis Vosoritid  $\geq 4$  Monate alt waren. Wo möglich und sinnvoll werden die Kohorten 2 und 3 in einer metaanalytischen Auswertung zusammengefasst (siehe Abschnitt Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse). Diese umfasst somit insgesamt 17 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 16 im Vergleichsarm. Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 sind nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst. Eine ausführliche Darstellung dieser Kohorte findet sich in der Nutzenbewertung A23-92 [10].

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC**

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es existieren keine hochwertigen Leitlinien zur Behandlung der Achondroplasie. So liegt für Deutschland aktuell lediglich eine allgemeine S1-Leitlinie zu Kleinwuchs vor [20]. Weiterhin gibt es europäische und internationale Konsensus-Statements zu Achondroplasie [21,22].

Im Allgemeinen können bei Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie verschiedene Komplikationen auftreten, darunter insbesondere restriktive Lungenerkrankungen, Infektionen, Schlafapnoe, Mittelohrentzündung, zervikomedulläre Kompression, zu chronischen Schmerzen führende muskuloskelettale Manifestationen wie z. B. O-Beine sowie kardiovaskuläre Erkrankungen [22]. Folglich umfasst eine BSC entsprechende Therapien zur Behandlung möglicher Komplikationen (Arzneimittel, ggf. notwendige Operationen, Physiotherapie). Zudem ergibt sich durch die geringere Körpergröße und die im Vergleich mit normalem Körperwachstum abweichenden Verhältnisse bei den Körperproportionen, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten als denen der vorliegenden Fragestellung, ein Bedarf an Hilfsmitteln, um den Alltag zu erleichtern [21]. In der aktuellen allgemeinen deutschen S1-Leitlinie zu Kleinwuchs wird zudem darauf hingewiesen, dass eine kinderpsychologische Mitbetreuung sinnvoll sein kann [20].

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 206 waren Kinder mit im Studienverlauf geplanten Operationen an der Wirbelsäule, zur Gliedmaßenverlängerung oder wegen zervikomedullärer Kompression von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Zudem durfte unmittelbar vor dem Beginn der Behandlung mit Vosoritid keine schwere unbehandelte Schlafapnoe vorliegen. Hierdurch ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass im Studienverlauf im Bedarfsfall eine entsprechende Behandlung initiiert bzw. durchgeführt wurde.

Der Einsatz von Arzneimitteln während des Studienverlaufs war in der Studie 206 grundsätzlich erlaubt. So erhielten im Vergleichsarm im Studienverlauf 50 % der Kinder in Kohorte 2 und 88 % der Kinder in Kohorte 3 ein Analgetikum. Auch die systemische Gabe antibakterieller Wirkstoffe wurde im Vergleichsarm bei jeweils 50% der Kinder in Kohorte 2 und Kohorte 3 initiiert. Einschränkungen ergaben sich nur hinsichtlich weniger Medikamente und Therapien, darunter etwa blutdrucksenkende Medikationen oder die nicht erlaubte Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten (siehe auch Tabelle 8). Bezogen auf blutdrucksenkende Therapien durften per Ein- und Ausschlusskriterien die eingeschlossenen Kinder allerdings zu Studienbeginn keine kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen. Bei Initiierung einer blutdrucksenkenden Therapie musste die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen werden. Dies traf in der Studie 206 jedoch auf keine Patientin bzw. keinen Patienten zu. GnRH-Agonisten sind in Deutschland nicht zur Therapie der Achondroplasie zugelassen und werden auch in der deutschen S1-Leitlinie nicht erwähnt [20]. Da Wachstumshormone bei der genetisch bedingten Achondroplasie keinen sinnvollen Therapieansatz darstellen, ist ein Verbot dieser Arzneimittel keine relevante Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ebenso stellen gliedmaßenverlängernde Operationen im deutschen Versorgungskontext keine regelhaft durchgeführte Therapieoption dar. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Informationen wird die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC insgesamt als hinreichend umgesetzt angesehen.

## Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in Kohorte 2 und Kohorte 3 in der eingeschlossenen Studie 206.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Kohorte Charakteristikum Kategorie	Kohorte 2 ( $\geq 6$ bis $< 24$ Monate)		Kohorte 3 (0 bis $< 6$ Monate)	
	Vosoritid + BSC	Placebo + BSC	Vosoritid + BSC	Placebo + BSC
	N <sup>a</sup> = 8	N <sup>a</sup> = 8	N <sup>a</sup> = 9	N <sup>a</sup> = 8
<b>Studie 206</b>				
Alter [Monate], MW (SD)	17,0 (5,8)	16,9 (6,2)	5,6 (0,4)	5,8 (0,6)
Geschlecht [w / m], %	38 / 63	38 / 63	44 / 56	88 / 13
Abstammung, n (%)				
weiß	6 (75)	6 (75)	7 (78)	6 (75)
asiatisch	2 (25)	1 (13)	2 (22)	2 (25)
einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)
Gewicht [kg], MW (SD)	9,0 (1,3)	8,4 (2,0)	5,9 (0,7)	6,4 (0,7)
Körpergröße (z-Score) <sup>b</sup> , MW (SD)	-3,4 (0,8)	-4,2 (1,2)	-3,3 (1,0)	-2,7 (0,8)
Körpergröße [cm], MW (SD)	69,2 (5,6)	66,5 (6,7)	57,7 (1,9)	58,2 (2,8)
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr], MW (SD)	11,5 (4,7)	10,6 (4,8)	21,2 (2,8)	19,5 (7,6)
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, MW (SD)	2,7 (0,3)	2,7 (0,3)	3,0 (0,5)	2,9 (0,2)
Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen, MW (SD)	0,9 (0,0)	0,9 (0,0)	0,9 (0,0)	0,9 (0,0)
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge, MW (SD)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,0 (0,1)
Verhältnis von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse, MW (SD)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,6 (0,1)
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge, MW (SD)	1,2 (0,1)	1,1 (0,2)	1,1 (0,1)	1,0 (0,3)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	1 (13)	1 (11)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	1 (13)	1 (11)	0 (0)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Diskrepante Angaben innerhalb des Moduls 4 A sowie zwischen Modul 4 A und Studienunterlagen. Alters- und geschlechtsadjustierte Anzahlen der Standardabweichungen (z-Scores) wurden gegenüber einer US-amerikanischen Referenzpopulation (CDC-Referenz) mit durchschnittlicher Statur bestimmt (Angabe gemäß Modul 4 A Tabelle 4-17 und Studienbericht).</p> <p>BSC: Best supportive Care; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				



Die Patientencharakteristika sind innerhalb der relevanten Kohorten der Studie 206 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm weitgehend ausgeglichen. In beiden relevanten Kohorten waren mehrheitlich Patientinnen und Patienten weißer Abstammung eingeschlossen. Die Kohorte 2 umfasste mit 63 % mehr Jungen, während in die Kohorte 3 mehr Mädchen eingeschlossen wurden. Ein deutlicher Unterschied in der Geschlechtsverteilung zeigt sich Vergleichsarm der Kohorte 3 (88 % Mädchen vs. 13 % Jungen). Aufgrund der Einteilung der Kohorten nach dem Merkmal Alter umfasst die Kohorte 3 jüngere Patientinnen und Patienten mit einem mittleren Alter von 5,6 Monaten im Interventionsarm und 5,8 Monaten im Vergleichsarm. Das mittlere Alter in der Kohorte 2 lag bei etwa 17 Monaten.

Die Wachstumsgeschwindigkeit war in der Kohorte 3 in etwa doppelt so hoch wie in der Kohorte 2. Die jüngeren Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 wiesen im Vergleich zu den älteren Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 eine geringere Abweichung der Körpergröße von der gesunden Referenzpopulation der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) auf. Die beiden zuvor beschriebenen Aspekte sind unter Berücksichtigung des natürlichen Wachstumsverlaufes bei Kindern jedoch plausibel. Auch innerhalb der einzelnen Kohorten zeigten sich Differenzen der Körpergrößen z-Scores. So betrug der mittlere z-Score in der Kohorte 2 im Interventionsarm  $-3,4$  bzw.  $-4,2$  im Vergleichsarm. Das heißt die Abweichung der Körpergröße gegenüber der US-amerikanischen Referenzpopulation war im Interventionsarm weniger stark ausgeprägt als im Vergleichsarm. In der Kohorte 3 lag der z-Score im Interventionsarm bei  $-3,3$  und im Vergleichsarm bei  $-2,7$ , womit bei den Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in dieser Kohorte die Achondroplasie stärker ausgeprägt war als im Vergleichsarm. Die Körperproportionsverhältnisse waren zu Studienbeginn über beide Kohorten hinweg weitestgehend ausgeglichen. Hinsichtlich des Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment wiesen die Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 (Mittelwert 2,7) im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 (Mittelwert 3,0 bzw. 2,9) eine geringere Disproportionalität auf.

Sowohl im Vergleichsarm der Kohorte 2 als auch im Interventionsarm der Kohorte 3 brach jeweils 1 Patient oder 1 Patientin die Therapie sowie die Studie ab.

### **Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse**

In der Studie 206 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis  $< 5$  Jahre eingeschlossen. Die vorliegende Fragestellung umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre mit Achondroplasie. Die relevante Teilpopulation umfasst somit die Kohorten 2 ( $\geq 6$  Monate bis  $< 2$  Jahre) und 3 (0 bis  $< 6$  Monate) der Studie 206. Wo möglich und sinnvoll werden die Kohorten 2 und 3 in einer metaanalytischen Auswertung zusammengefasst. Forest Plots der Metaanalyse sind in I Anhang D dargestellt.

Der pU bearbeitet dagegen, wie in Kapitel I 2 bereits beschrieben, in seinem Dossier nicht die vorliegende Fragestellung, sondern das gesamte Anwendungsgebiet von Vosoritid, welches Patientinnen und Patienten  $\geq 4$  Monate umfasst, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind [19]. In seinen Analysen betrachtet der pU sowohl die Gesamtheit der Studie 206 (Kohorte 1 bis 3) als auch die einzelnen Kohorten. Eine zusammenfassende Auswertung der Kohorten 2 und 3 liegt nicht vor.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
206	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 206 als niedrig bewertet.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt an, dass die Achondroplasie weltweit weitestgehend durch dieselbe Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor 3 (FGFR3) verursacht wird und geringe interindividuelle Unterschiede zeigt. Somit sei davon auszugehen, dass die Ergebnisse der internationalen Studien auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind. Weiter gibt der pU an, dass die Ergebnisse der Studie BMN 111-301 (Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren, die nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind) für den z-Score der Körpergröße bei einem Bezug auf eine deutsche bzw. europäische Referenzpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Körpergrößen z-Scores, bei denen eine US-amerikanische Referenzpopulation zugrunde liegt, eine exzellente Übertragbarkeit der Studien bestätigen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Körpergröße (z-Score)
  - Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment
  - Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkel­länge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen)
  - funktionelle Selbstständigkeit (Pediatric Functional Independence Measure II [WeeFIM])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Infant and Toddler Quality of Live Questionnaire (ITQoL)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
  - Reaktionen an der Injektionsstelle (Begriff hoher Ebene [HLT], UE)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Körpergröße (z-Score)	Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten <sup>b</sup>	Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL)	SUEs	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UEs)	Weitere spezifische UEs
206	ja	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	ja <sup>e</sup>	nein <sup>d</sup>	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	ja	ja	nein <sup>g</sup>
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>b. Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen</p> <p>c. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden, siehe nachfolgenden Fließtext</p> <p>e. Der WeeFIM bei Patientinnen und Patienten <math>&lt; 6</math> Monate nicht erhoben, somit liegen für die Kohorte 3 (0 bis <math>&lt; 6</math> Monate) aufgrund fehlender Werte zu Baseline keine geeigneten Daten vor.</p> <p>f. enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse; in der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten nicht relevant beeinflusst werden</p> <p>i. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen UEs identifiziert.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II</p>											

## Anmerkungen zu Endpunkten

### Körpergröße (z-Score)

Z-Scores für die Körpergröße werden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur abgeleitet. Die Daten wurden als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt. Die Referenz entspricht einem z-Score von 0. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von mindestens 2,0 Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht, dies entspricht einem z-Score von  $-2$ .

Im Dossier des pU liegen diskrepante Angaben dazu vor, welche Referenzpopulation der Ableitung der Körpergrößen z-Scores für die Kohorten 2 und 3 der Studie 206 zugrunde liegt. So gibt der pU in Modul 4 A an die z-Scores für Patientinnen und Patienten im Alter von  $< 24$  Monaten auf Basis der Körperlänge gegenüber einer Referenz der Weltgesundheitsorganisation (WHO) abzuleiten. In seinen Auswertungen legt der pU jedoch

für die Kohorte 2 und 3 der Studie 206 Ergebnisse vor, welche auf Körpergrößen z-Scores basieren, die anhand einer CDC-Referenzpopulation abgeleitet sind [17].

Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft. Es ist jedoch schwer abschätzbar, wie sich eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) letztendlich auf die Patientin bzw. den Patienten auswirkt. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein (potenzieller) Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht abschließend quantifizieren.

In Modul 4 A legt der pU für die in der vorliegenden Fragestellung nicht relevante Studie BMN 111-301 auch Auswertungen zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) basierend auf einer deutschen Referenzpopulation vor. Diese unterscheiden sich von den Auswertungen gegenüber der US-amerikanischen Referenzpopulation (CDC) allerdings nur geringfügig. Grundsätzlich ist jedoch die deutsche Referenzpopulation einem Vergleich mit einer US-amerikanischen (CDC) oder einer globalen (WHO) Referenzpopulation die relevantere und somit vorzuziehen. Auswertungen gegenüber einer deutschen Referenzpopulation liegen für die Studie 206 jedoch nicht vor.

### ***Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit***

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

### ***Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten***

Das Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment und die Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkel­länge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft. Aus den Daten der Beobachtungsstudie BMN 111-901 geht hervor, dass beim Großteil der Patientinnen und Patienten in der RCT 206 bereits zu Studienbeginn eine Disproportionalität hinsichtlich der Ober- zu Unterkörpersegmente bzw. der Extremitäten vorlag. Der pU betrachtet die Veränderung der entsprechenden Körperproportionen im Vergleich zu Baseline und leitet einen Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf keiner weiteren Veränderung der Körperproportionen (proportioniertes Wachstum) ab (es zeigen sich zwischen beiden Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede). Jedoch ist die vorgelegte Operationalisierung nicht aussagekräftig. Für eine sinnvolle Interpretierbarkeit des Behandlungseffekts auf die Disproportionalität der Patientinnen und

Patienten bedarf es, ähnlich dem Endpunkt Körpergröße (z-Score), eines Vergleichs der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten werden deshalb nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse des pU werden allerdings in I Anhang E ergänzend dargestellt. Die Auswertungen des pU deuten nicht auf einen relevanten Effekt auf die Disproportionalität durch eine Vosoritid-Therapie hin.

### ***Anmerkung zu vorgelegten Auswertungen der vom pU herangezogenen Instrumente zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Der pU legt für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Instrumente (WeeFIM und ITQOL) ausschließlich stetige Auswertungen vor. Grundsätzlich sind für diese Endpunkte allerdings auch Responderanalysen möglich, die post hoc durchgeführt jeweils dem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Instruments entsprechen sollen. Bei den für das Dossier zusätzlich durchgeführten stetigen Analysen zu den Instrumenten WeeFIM, und ITQoL fehlen Angaben zum Modell bzw. p-Wert. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung eigene Berechnungen durchgeführt.

### ***Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)***

Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern (6 Monate bis 7 Jahre) mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht. Der WeeFIM besteht aus 18 Items, welche den 3 Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Kognition zugeordnet werden. Zudem wird ein Gesamtscore gebildet. Die Items bilden den Grad der Abhängigkeit des Kindes auf einer 7-stufigen Skala ab. Ein Score von 7 steht dabei für die vollständige Unabhängigkeit des Kindes und sinkt entsprechend dem Bedarf der Unterstützung bis zum Wert von 1 ab, dieser repräsentiert die vollständige Abhängigkeit in der entsprechenden Situation. Daraus ergibt sich eine Skalenspannweite des Gesamtscores von 18 bis 126, wobei höhere Werte eine bessere funktionelle Selbstständigkeit bedeuten [23]. Das Instrument fragt den aktuellen Zeitpunkt ab. Der pU erhebt den WeeFIM in der Studie 206 jeweils zum Screening, zu Woche 26, Woche 52 und bei einem vorzeitigem Studienabbruch. Für die vorliegende Fragestellung sind die Kohorten 2 und 3 der Studie 206 relevant. Da der WeeFIM erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben wird, liegen für Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 (0 bis  $< 6$  Monate) aufgrund fehlender Erhebungen zu Baseline keine geeigneten Daten vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten 2 und 3 ist nicht möglich. Ein möglicher Zusatznutzen anhand des WeeFIM kann somit nur für die Altersgruppe  $\geq 6$  Monate bis  $< 2$  Jahre (Kohorte 2) abgeleitet werden.

### ***Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQoL)***

Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die Erhebung erfolgte in der Studie BMN 111-206 unter Verwendung der Vollversion mit 97 Items. Die Items sind zu insgesamt 13 Subskalen zusammengefasst, von denen 10 Subskalen die allgemeine Gesundheit des Kindes und 3 Subskalen die Auswirkung auf die Eltern und Familie der Kinder erfassen. Der Bezugszeitraum der Items sind die vergangenen 4 Wochen. Abweichend erheben die Subskalen Verhalten, Gesamtverhalten, mit anderen zurechtkommen und Veränderung der Gesundheit den Bezugszeitraum 1 Jahr. Diese Subskalen werden entsprechend nicht bei Patientinnen und Patienten  $< 12$  Monate angewendet. Die Beantwortung der Items erfolgt auf einer 4- bis 5-stufigen Likert-Skala. Die Ergebnisse der Subskalen werden auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für einen besseren Gesundheitszustand stehen [24]. Erhoben wurde der ITQoL in der Studie jeweils zu Baseline, Woche 26, Woche 52 und bei einem vorzeitigem Studienabbruch.

Der ITQoL erfasst mit den 3 Subskalen elterliche Auswirkung – Besorgnis, elterliche Auswirkung – Zeit und Familienzusammenhalt auch die Auswirkungen der Therapie mit Vosoritid auf die Eltern bzw. das familiäre Umfeld der Patientinnen und Patienten. Solche Auswirkungen sind nicht direkt patientenrelevant und werden somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Subskalen Verhalten, Gesamtverhalten, mit anderen zurechtkommen und Veränderung der Gesundheit werden wie zuvor beschrieben erst ab einem Alter von  $\geq 12$  Monaten erhoben. Somit liegen für die Kohorte 3 (0 bis  $< 6$  Monate) der Studie 206 aufgrund fehlender Erhebung zu Baseline keine geeigneten Daten vor. Auch in Kohorte 2 liegen für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 6$  bis  $\leq 12$  Monaten bei Studienbeginn keine Erhebungen zu Baseline vor. Es ist jedoch unklar, welcher Anteil an Patientinnen und Patienten der Kohorte 2 aufgrund des Alters nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurde. Da anhand der vorliegenden Informationen nicht hinreichend beurteilt werden kann, ob die Kriterien hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die insgesamt in die Auswertung eingegangen sind bzw. hinsichtlich des Unterschieds der Anteile der Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen, die in die Auswertung eingegangen sind, erfüllt sind, liegen für diese Subskalen keine geeigneten Daten für die Kohorte 2 der Studie 206 vor. Zusätzlich liegen für die Subskala allgemeine Gesundheit, die gemäß Instrument ab 2 Monaten erhoben werden kann, aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen ( $> 15$  Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, keine geeigneten Daten vor.

Die Ergebnisse des ITQoL werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse werden jedoch ergänzend in I Anhang E dargestellt. In den Subskalen, für die geeignete Daten vorliegen, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### SUEs und schwere UEs

Die Auswertungen der Gesamtraten der SUEs und schweren UEs umfassen potenziell Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen jedoch die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs auch ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten nicht relevant beeinflusst werden.

## I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Körpergröße (z-Score)	Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten <sup>b</sup>	Funktionelle Selbständigkeit (WeeFIM)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL)	SUEs	Schwere UEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs	Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UEs)	Weitere spezifische UEs
206	N	N	N	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>d</sup>	N <sup>f</sup>	N <sup>f</sup>	N	N	–

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.  
 b. Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen  
 c. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3  
 d. keine geeigneten Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
 e. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte), für das Instrument WeeFIM liegen für Kohorte 3 keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1).  
 f. enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten nicht relevant beeinflusst werden

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; HLT: Begriff hoher Ebene; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II



Die Ergebnisse für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) haben für die Kohorte 2 aufgrund des hohen Anteils ( $> 10\%$ ) an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden bzw. des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen ( $> 5$  Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden ein hohes Verzerrungspotenzial. Für Kohorte 3 liegen für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) keine geeigneten Daten vor. Für die Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den ITQoL, liegen insgesamt keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle weiteren Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Vosoritid + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre mit Achondroplasie zusammen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, sofern möglich und sinnvoll, die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 herangezogen. Forest Plots der selbstberechneten Metaanalysen finden sich in I Anhang D. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang C.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Kohorte	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Studie 206</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität <sup>c</sup>					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	–
Kohorte 3	9	1 (11,1)	8	0 (0)	2,70 [0,13; 58,24]; 0,522
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>d</sup>					
Kohorte 2	8	8 (100,0)	8	8 (100,0)	–
Kohorte 3	9	9 (100,0)	8	8 (100,0)	–
SUEs <sup>d</sup>					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	2 (25,0)	0,20 [0,01; 3,61]; 0,212
Kohorte 3	9	2 (22,2)	8	3 (37,5)	0,59 [0,13; 2,70]; 0,629
gesamt					0,42 [0,11; 1,60]; 0,203 <sup>e</sup>
schwere UEs <sup>d, f</sup>					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	–
Kohorte 3	9	2 (22,2)	8	3 (37,5)	0,59 [0,13; 2,70]; 0,629
Abbruch wegen UEs					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	–
Kohorte 3	9	0 (0)	8	0 (0)	–
Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT, UEs) <sup>g</sup>					
Kohorte 2	8	8 (100,0)	8	4 (50,0)	1,89 [0,96; 3,70]; 0,028
Kohorte 3	9	9 (100,0)	8	6 (75,0)	1,32 [0,86; 2,02]; 0,145
gesamt					1,54 [1,06; 2,26]; 0,025 <sup>e</sup>
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [25]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>c. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.</p> <p>d. enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs nicht relevant beeinflusst</p> <p>e. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)</p> <p>f. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>g. Die in beiden Kohorten am häufigsten aufgetretenen PT waren Erythem an der Injektionsstelle sowie Reaktion an der Injektionsstelle.</p>					
<p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: Begriff hoher Ebene; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Kohorte	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
<b>Studie 206</b>							
<b>Morbidity</b>							
Körpergröße (z-Score) <sup>b</sup>							
Kohorte 2	8	-3,39 (0,84)	0,02 [-0,38; 0,41]	8	-4,21 (1,24)	-0,19 [-0,58; 0,20]	0,21 [-0,37; 0,79]; 0,443 <sup>c</sup>
Kohorte 3	9	-3,34 (0,34)	-0,68 [-1,21; -0,15] <sup>d</sup>	8	-2,65 (0,28)	-0,91 [-1,36; -0,45] <sup>d</sup>	0,23 [-0,45; 0,91]; 0,508 <sup>c, d</sup>
gesamt							0,22 [-0,22; 0,66]; 0,332 <sup>e</sup>
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm / Jahr] (ergänzend dargestellt)							
Kohorte 2	8	11,51 (4,66)	-2,36 [-3,22; -1,50]	8	10,55 (4,78)	-3,00 [-3,86; -2,13]	0,63 [-0,60; 1,87]; 0,280 <sup>f</sup>
Kohorte 3	9	21,19 (0,93)	-9,34 [-10,78; -7,91] <sup>d</sup>	8	19,45 (2,67)	-10,14 [-11,48; -8,79] <sup>d</sup>	0,79 [-1,08; 2,67]; 0,407 <sup>d, f</sup>
gesamt							0,68 [-0,35; 1,71]; 0,197 <sup>e</sup>
Verhältnis Ober zu Unterkörpersegment							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten <sup>h</sup>							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) <sup>i</sup>							
Gesamtscore							
Kohorte 2	7	32,3 (13,1)	14,7 (18,9) <sup>j</sup>	6	28,3 (13,5)	16,2 (14,6) <sup>j</sup>	-1,50 [-22,41; 19,41]; 0,877 <sup>k</sup>
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>l</sup>			
Selbstversorgung							
Kohorte 2	7	10,1 (2,0)	3,0 (3,6) <sup>j</sup>	6	9,8 (2,4)	3,7 (2,3) <sup>j</sup>	-0,70 [-4,47; 3,07]; 0,691 <sup>k</sup>
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>l</sup>			
Mobilität							
Kohorte 2	7	9,4 (5,4)	7,6 (7,8) <sup>j</sup>	6	9,4 (4,9)	7,0 (7,5) <sup>j</sup>	0,60 [-8,79; 9,99]; 0,891 <sup>k</sup>
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>l</sup>			

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Kohorte	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Kognition							
Kohorte 2	7	12,7 (7,7)	4,1 (9,4) <sup>j</sup>	6	9,1 (6,4)	5,5 (7,6) <sup>j</sup>	-1,40 [-11,97; 9,17]; 0,776 <sup>k</sup>
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>l</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
ITQoL							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Diskrepante Angaben zwischen Modul 4A und Studienunterlagen, Auswertung bezogen auf eine WHO-Referenzpopulation (Angabe gemäß Modul 4A)</p> <p>c. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Baseline-z-Score Körpergröße</p> <p>d. Gemäß Angaben des pU basierend auf 10 imputierten Datensätzen, es ist jedoch unklar, was der pU mit Datensätzen meint. Anhand der in Modul 4 A vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist zu erkennen, dass fehlende Werte eines Patienten bzw. einer Patientin ersetzt wurden.</p> <p>e. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>f. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter und Baseline-AGV</p> <p>g. Es liegen keine geeigneten Daten vor, zur weiteren Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1. Eine ergänzende Darstellung der vom pU vorgelegten Daten findet sich I Anhang E.1.</p> <p>h. Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkelhöhe zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen</p> <p>i. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere funktionelle Selbstständigkeit; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite Gesamtscore 18 bis 126).</p> <p>j. MW (SD)</p> <p>k. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>l. Der WeeFIM wurde bei Patientinnen und Patienten <math>&lt; 6</math> Monate nicht erhoben, somit liegen für die Kohorte 3 (0 bis <math>&lt; 6</math> Monate) aufgrund fehlender Werte zu Baseline keine geeigneten Daten vor.</p> <p>AGV: Annualized Growth Velocity; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best supportive Care; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) maximal ein Anhaltspunkt und für alle weiteren Endpunkte, für die geeignete Daten

vorliegen, maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe auch Abschnitt I 4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Körpergröße (z-Score)***

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) sind derzeit aufgrund des begrenzten Zeitraums und der begrenzten Patientenzahl nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können (siehe Abschnitt I 5.2).

Eine Darstellung der Langzeitdaten findet sich in I Anhang F.

### ***Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten***

Für die Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)***

Der WeeFIM wurde in der Studie 206 erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Für die Kohorte 3 (0 bis  $< 6$  Monate) liegen somit keine geeigneten Daten zur Einschätzung der funktionellen Selbstständigkeit vor. Für die Kohorte 2 ( $\geq 6$  Monate bis  $< 2$  Jahre) ergibt sich für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels WeeFIM, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***ITQoL***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Schwere UEs***

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Ereignisse im Endpunkt schwere UEs auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten weder in der Kohorte 2 noch in der Kohorte 3 der Studie 206 Ereignisse auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Reaktionen an der Injektionsstelle (UE)***

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vosoritid. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung ist vorliegendes Subgruppenmerkmal relevant.

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Es liegen keine Daten vor, die eine Betrachtung des Subgruppenmerkmals Geschlecht (männlich vs. weiblich) für die metaanalytische Zusammenfassung der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 erlauben.

Für die Nutzenbewertung ist grundsätzlich auch das Subgruppenmerkmal Alter relevant. In der Studie 206 war als einziges Subgruppenmerkmal das Alter, nach dem die 3 Kohorten gebildet wurden, präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die Kohorten 2 und 3 der Studie 206 relevant. In seinem Dossier legt der pU allerdings lediglich für die Gesamtheit der Studie 206 sowie die Kohorte 1 weitere post hoc spezifizierte Subgruppenanalysen vor. Für die relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren) liegen für das Merkmal Alter keine Analysen zu sinnvollen Trennwerten vor.

Das Subgruppenmerkmal Körpergröße (z-Score) bei Studienbeginn ist im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet, die Krankheitsschwere abzubilden. Es ist jedoch unklar, ob die vom pU gewählten Grenzen ( $\leq -4$  vs.  $> -4$ ) sinnvoll sind.

Die Subgruppenmerkmale Körpergröße (z-Score) zu Studienbeginn sowie Alter werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [26].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).



Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vosoritid + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Vosoritid + BSC vs. BSC Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität		
Kohorte 2	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kohorte 3	11,1 % vs. 0 % RR: 2,70 [0,13; 58,24]; p = 0,522	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Körpergröße (z-Score)	–0,68 bis 0,02 vs. –0,91 bis –0,19 <sup>c</sup> MD: 0,22 [–0,22; 0,66]; p = 0,332	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)		
Kohorte 2	14,7 vs. 16,2 MD: –1,50 [–22,41; 19,41]; p = 0,877	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
ITQoL	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs <sup>f</sup>	0 % bis 22,2 % vs. 25,0 % bis 37,5 % <sup>c</sup> RR: 0,42 [0,11; 1,60]; p = 0,203	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>f</sup>		
Kohorte 2	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kohorte 3	22,2 % vs. 37,5 % RR: 0,59 [0,13; 2,70]; p = 0,629	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Vosoritid + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Vosoritid + BSC vs. BSC Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs		
Kohorte 2	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kohorte 3	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen an der Injektionsstelle (UE)	100,0 % vs. 50 % bis 75 % RR: 1,54 [1,06; 2,26]; RR: 0,65 [0,44; 0,94] <sup>g</sup> ; p = 0,025	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 $\leq$ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>h</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante und relevante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und dem Skalenniveau der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub> bzw. KI<sub>u</sub>)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Kohorten der Studie.</p> <p>d. Es liegen keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vor, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>e. Der WeeFIM wurde erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Aufgrund fehlender Erhebungen zu Baseline liegen für die Kohorte 3 keine geeigneten Daten vor.</p> <p>f. enthalten erkrankungsbezogene Ereignisse; in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>h. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI<sub>u</sub>: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu BSC

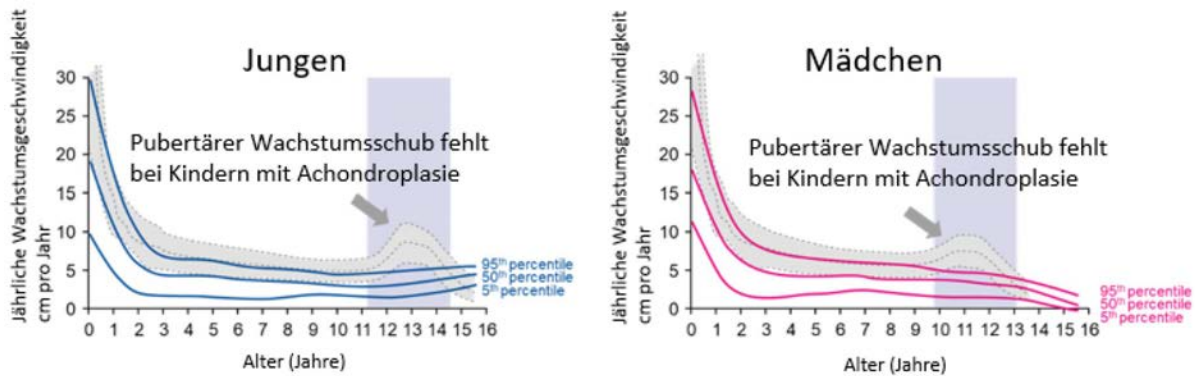
Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Es liegen für die Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment, Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten und gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) jeweils für Kohorte 2 und 3 keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) liegen für Kinder $< 6$ Monate keine geeigneten Daten vor.	
BSC: Best supportive Care; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II	

Für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre mit Achondroplasie ergibt sich auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. einen Zusatznutzen von Vosoritid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Insgesamt umfasst die vorliegende Evidenz aus den Studien 206 und BMN 111-208 für die Altersgruppe  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre nur wenige Patientinnen und Patienten (Vosoritid: 17 vs. Placebo: 16) und ist daher limitiert.

Insbesondere sind auch die Langzeitdaten aus der Studie BMN 111-208 derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können. Es sind derzeit nur begrenzte Daten über einen Zeitraum von 3,5 Jahren (max. aussagekräftiger Zeitraum: Kohorte 2 = 3,5 Jahre; Kohorte 3 = 2 Jahre) für bis zu 23 Patientinnen und Patienten verfügbar.

In der Nutzenbewertung A23-92 [10] zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Patientinnen und Patienten unterscheiden sich jedoch maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung. Während die Patientenpopulation der Nutzenbewertung A23-92 ( $\geq 2$  Jahre) einen überwiegend konstanten Verlauf der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit aufweist, befinden sich die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung ( $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre) in einer hochdynamischen Wachstumsphase mit einer kontinuierlichen Abnahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (siehe Abbildung 3). Somit ist eine ergänzende Berücksichtigung der Evidenz aus der Nutzenbewertung A23-92 im Sinne einer Übertragung auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung nicht sachgerecht. Unabhängig davon liegen auch Unterschiede in der Pharmakokinetik vor, die zu einer höheren Dosis bei Kindern  $< 2$  Jahren führen.



durchgezogene Linien: Kinder mit Achondroplasie; gestrichelte Linien: durchschnittliche Kinder

Abbildung 3: Verlaufskurven aus Modul 3 A des pU zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für durchschnittliche Kinder, sowie Kinder mit Achondroplasie.

Auch wenn mit Blick auf das Wirkprinzip von Vosoritid ein möglichst früher Beginn der Therapie plausibel erscheint, um eine potenzielle Steigerung des Wachstums über einen maximalen Zeitraum und somit eine gesteigerte finale Körpergröße zu ermöglichen, ist die Ableitung eines Zusatznutzens derzeit nicht durch Daten gestützt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie <sup>b</sup> ab 4 Monaten bis < 2 Jahren	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.                      c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Bewertung des Zusatznutzens nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung (Alter ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre) bearbeitet, sondern das gesamte Anwendungsgebiet von Vosoritid (Patientinnen und Patienten ≥ 4 Monate, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen

sind) betrachtet. Basierend auf den RCTs BMN 111-206 und BMN 111-301 sowie den vorgelegten Langzeitdaten beansprucht der pU für Patientinnen und Patienten im Alter von 4 Monaten bis  $< 5$  Jahren zunächst einen geringen Zusatznutzen und für Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis  $< 18$  Jahren einen erheblichen Zusatznutzen. In seiner Gesamtschau leitet der pU jedoch unabhängig vom Alter einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate Safety of Vosoritide in At-risk Infants With Achondroplasia [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04554940>.
3. European Medicines Agency. Voxzogo; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxzogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxzogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. BioMarin. Studienbericht BMN 111-206 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months. 2022.
5. BioMarin. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months; study 111-206; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
6. BioMarin Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia [online]. 2022 [Zugriff: 09.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03583697>.
7. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224833>.
8. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children with Achondroplasia, Age 0 to < 60 Months [online]. [Zugriff: 09.01.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003826-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003826-18).
9. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2024; 8(1): 40-50. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(23\)00265-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(23)00265-1).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vosoritid (Achondroplasie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 12.01.2024]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-92>.
11. Savarirayan R, Tofts L, Irving M et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 396(10252): 684-692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31541-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31541-5).
12. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989947>.
13. BioMarin Pharmaceutical. An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424018>.
14. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med* 2019; 381(1): 25-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813446>.
15. BioMarin Pharmaceutical. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH) (ACH) [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02724228>.
16. BioMarin Pharmaceutical. A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients With Achondroplasia [online]. 2021 [Zugriff: 10.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01603095>.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Growth Charts [online]. [Zugriff: 10.08.2021]. URL: [https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm).
18. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med* 2021; 23(8): 1498-1505. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01165-2>.
19. BioMarin. VOXZOGO 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S1-Leitlinie Kleinwuchs [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004|\\_S1\\_Kleinwuchs\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004|_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf).
21. Cormier-Daire V, ALSayed M, Ben-Omran T et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 333. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01971-6>.

22. Savarirayan R, Ireland P, Irving M et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(3): 173-189. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>.
23. Uniform Data System for Medical Rehabilitation. The WeeFIM II Clinical Guide, Version 6.4 [unveröffentlicht]. 2016.
24. HealthAct C. H. Q. ITQOL: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://www.healthactchq.com/survey/itgol>.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).



## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Vosoritid*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
vosoritide OR BMN-111 [other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
vosoritide* OR BMN-111 OR BMN111 OR (BMN 111)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
vosoritide OR BMN-111 OR BMN111 OR BMN 111

## I Anhang B Ergebnisgraphen der Studie 206

### Körpergröße (z-Score)

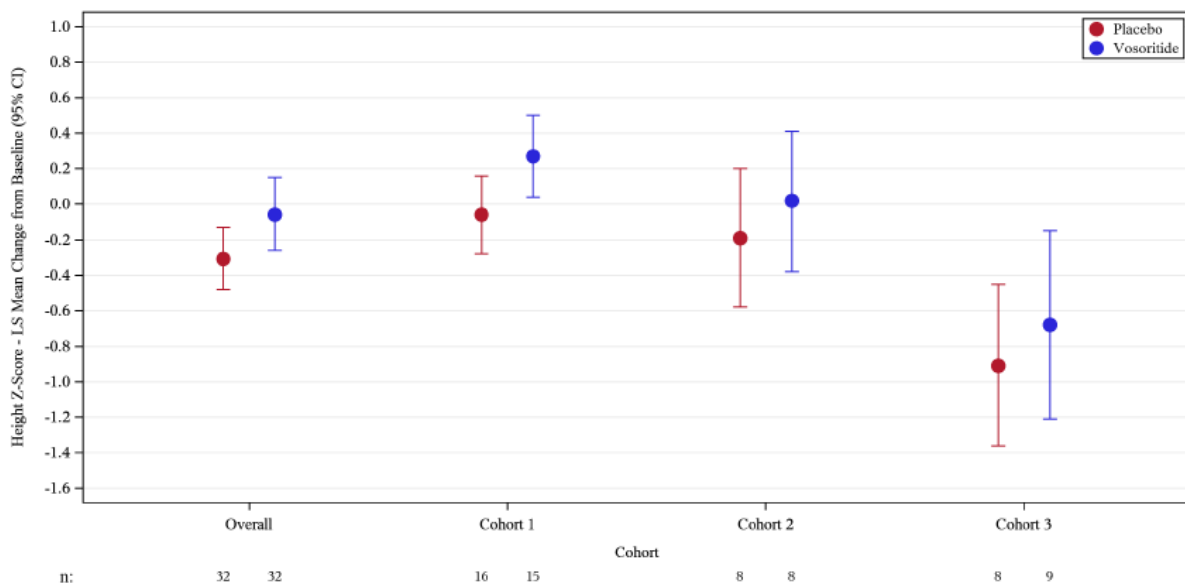


Abbildung 4: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI der Körpergrößen z-Scores von Baseline zu Woche 52 – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022

### Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)

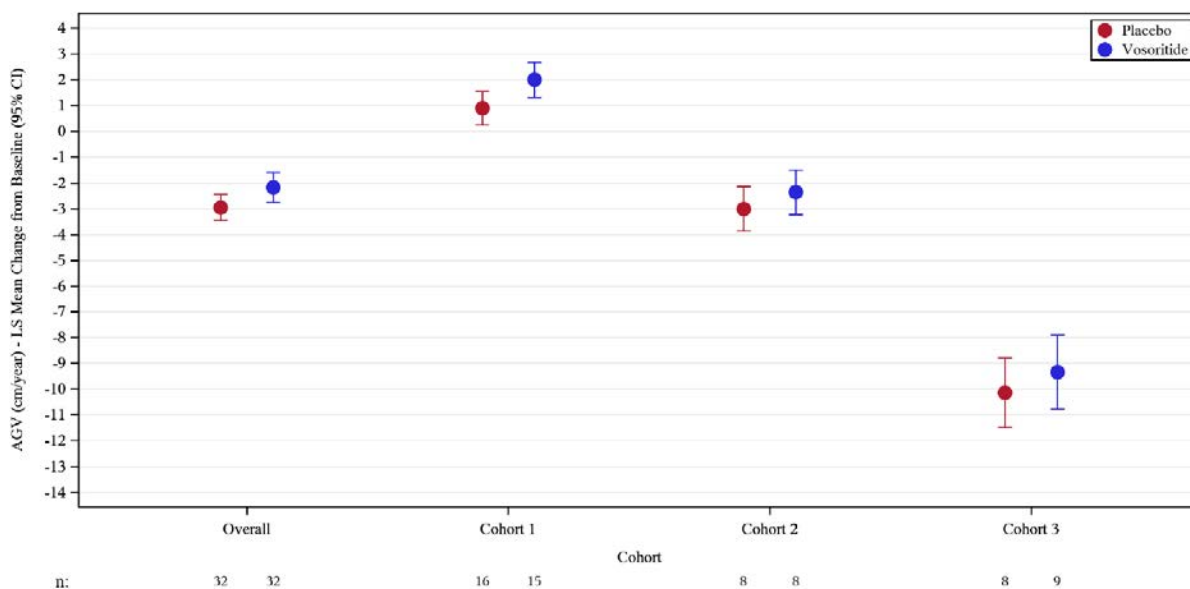


Abbildung 5: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 der ergänzend dargestellten jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOC<sup>b</sup> und PT<sup>b</sup> gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC<sup>b</sup> / PT<sup>b</sup>), die zum Abbruch geführt haben.

### Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Kohorte 2

Tabelle 18: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 8	Placebo + BSC N = 8
SOC <sup>b</sup>		
PT <sup>b</sup>		
<b>Studie 206 Kohorte 2</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	8 (100,0)	8 (100,0)
Infections and infestations	7 (87,5)	8 (100,0)
Nasopharyngitis	3 (37,5)	2 (25,0)
Viral infection	2 (25,0)	0 (0)
Conjunctivitis	3 (37,5)	3 (37,5)
Otitis media	3 (37,5)	2 (25,0)
Upper respiratory tract infection	2 (25,0)	3 (37,5)
Hand-foot-and-mouth disease	1 (12,5)	1 (12,5)
Influenza	2 (25,0)	1 (12,5)
Lower respiratory tract infection	2 (25,0)	1 (12,5)
Rhinitis	2 (25,0)	0 (0)
Ear infection	1 (12,5)	0 (0)
Enterobiasis	1 (12,5)	0 (0)
Eye infection	1 (12,5)	1 (12,5)
Fungal infection	1 (12,5)	0 (0)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (12,5)
Pneumonia mycoplasmal	1 (12,5)	0 (0)

Tabelle 18: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 8	Placebo + BSC N = 8
Varicella	1 (12,5)	0 (0)
Viral rash	1 (12,5)	0 (0)
Otitis media acute	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory tract infection	0 (0)	1 (12,5)
Rhinovirus infection	0 (0)	1 (12,5)
General disorders and administration site conditions	8 (100,0)	6 (75,0)
Injection site erythema	7 (87,5)	3 (37,5)
Injection site reaction	6 (75,0)	2 (25,0)
Pyrexia	4 (50,0)	4 (50,0)
Discomfort	1 (12,5)	1 (12,5)
Injection site bruising	1 (12,5)	1 (12,5)
Injection site mass	2 (25,0)	0 (0)
Injection site swelling	1 (12,5)	0 (0)
Injection site urticaria	1 (12,5)	0 (0)
Injection site haemorrhage	0 (0)	1 (12,5)
Vessel puncture site bruise	0 (0)	1 (12,5)
Vessel puncture site swelling	0 (0)	1 (12,5)
Gastrointestinal disorders	3 (37,5)	7 (87,5)
Teething	3 (37,5)	6 (75,0)
Vomiting	1 (12,5)	3 (37,5)
Post-tussive vomiting	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (25,0)	5 (62,5)
Sleep apnoea syndrome	1 (12,5)	0 (0)
Dysphonia	1 (12,5)	0 (0)
Oropharyngeal pain	1 (12,5)	0 (0)
Adenoidal hypertrophy	0 (0)	1 (12,5)
Nasal congestion	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory distress	0 (0)	1 (12,5)
Upper respiratory tract inflammation	0 (0)	1 (12,5)
Wheezing	0 (0)	1 (12,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (25,0)	2 (25,0)
Rash	1 (12,5)	1 (12,5)
Eczema	1 (12,5)	1 (12,5)
Papule	1 (12,5)	0 (0)
Rash macular	1 (12,5)	0 (0)
Erythema	0 (0)	1 (12,5)

Tabelle 18: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 8	Placebo + BSC N = 8
Ear and labyrinth disorders	2 (25,0)	4 (50,0)
Conductive deafness	1 (12,5)	0 (0)
Middle ear disorder	1 (12,5)	0 (0)
Otorrhoea	1 (12,5)	0 (0)
Deafness	0 (0)	1 (12,5)
Eustachian tube dysfunction	0 (0)	1 (12,5)
Excessive cerumen production	0 (0)	1 (12,5)
Tympanosclerosis	0 (0)	1 (12,5)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (12,5)	2 (25,0)
Fall	0 (0)	2 (25,0)
Arthropod bite	1 (12,5)	0 (0)
Chemical burn	1 (12,5)	0 (0)
Limb injury	1 (12,5)	0 (0)
Head injury	0 (0)	1 (12,5)
Investigations	1 (12,5)	1 (12,5)
Body temperature increased	1 (12,5)	0 (0)
Varicella virus test positive	1 (12,5)	0 (0)
Blood pressure decreased	0 (0)	1 (12,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (12,5)	1 (12,5)
Arthralgia	1 (12,5)	0 (0)
Musculoskeletal discomfort	1 (12,5)	0 (0)
Scoliosis	0 (0)	1 (12,5)
Nervous system disorders	1 (12,5)	0 (0)
Speech disorder	1 (12,5)	0 (0)
Psychiatric disorders	1 (12,5)	1 (12,5)
Emotional distress	1 (12,5)	1 (12,5)
Autism spectrum disorder	0 (0)	1 (12,5)
Vascular disorders	0 (0)	1 (12,5)
Haematoma	0 (0)	1 (12,5)
Immune system disorders	0 (0)	1 (12,5)
Allergic oedema	0 (0)	1 (12,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 10$  % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 19: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 8	Placebo + BSC N = 8
<b>Studie 206 Kohorte 2</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	0 (0)	2 (25,0)
Infections and infestations	0 (0)	1 (12,5)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (12,5)
Psychiatric disorders	0 (0)	1 (12,5)
Autism spectrum disorder	0 (0)	1 (12,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 8	Placebo + BSC N = 8
<b>Studie 206 Kohorte 2</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>b</sup></b>	0 (0)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  b. Für schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 2

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 8	Placebo + BSC N = 8
<b>Studie 206 Kohorte 2</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	0 (0)	0 (0)
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

### Ergebnisse zu Nebenwirkungen der Kohorte 3

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 9	Placebo + BSC N = 8
<b>Studie 206 Kohorte 3</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	9 (100,0)	8 (100,0)
General disorders and administration site conditions	9 (100,0)	8 (100,0)
Injection site erythema	8 (88,9)	6 (75,0)
Injection site reaction	8 (88,9)	5 (62,5)
Pyrexia	5 (55,6)	8 (100,0)
Injection site urticaria	1 (11,1)	0 (0)
Discomfort	0 (0)	2 (25,0)
Injection site haemorrhage	1 (11,1)	0 (0)
Injection site induration	1 (11,1)	0 (0)
Injection site mass	0 (0)	1 (12,5)
Injection site rash	1 (11,1)	0 (0)
Sudden infant death syndrome	1 (11,1)	0 (0)
Vaccination site pain	1 (11,1)	0 (0)
Injection site bruising	0 (0)	1 (12,5)
Injection site swelling	0 (0)	1 (12,5)
Peripheral swelling	0 (0)	1 (12,5)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 9	Placebo + BSC N = 8
Infections and infestations	6 (66,7)	7 (87,5)
Upper respiratory tract infection	2 (22,2)	2 (25,0)
Ear infection	1 (11,1)	1 (12,5)
Nasopharyngitis	2 (22,2)	1 (12,5)
Viral infection	2 (22,2)	3 (37,5)
Conjunctivitis	2 (22,2)	0 (0)
Hand-foot-and-mouth disease	1 (11,1)	0 (0)
Otitis media	1 (11,1)	2 (25,0)
Pneumonia	1 (11,1)	0 (0)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	1 (11,1)	0 (0)
Respiratory syncytial virus infection	1 (11,1)	0 (0)
Viral upper respiratory tract infection	1 (11,1)	0 (0)
Asymptomatic COVID-19	0 (0)	1 (12,5)
Bronchiolitis	0 (0)	1 (12,5)
COVID-19	0 (0)	1 (12,5)
Gastroenteritis	0 (0)	2 (25,0)
Gastroenteritis viral	0 (0)	1 (12,5)
Otitis media chronic	0 (0)	1 (12,5)
Parainfluenzae virus infection	0 (0)	1 (12,5)
Pyelonephritis acute	0 (0)	1 (12,5)
Rhinovirus infection	0 (0)	1 (12,5)
Sinusitis	0 (0)	1 (12,5)
Tonsillitis	0 (0)	1 (12,5)
Gastrointestinal disorders	6 (66,7)	7 (87,5)
Teething	5 (55,6)	4 (50,0)
Diarrhoea	3 (33,3)	2 (25,0)
Vomiting	1 (11,1)	5 (62,5)
Constipation	0 (0)	2 (25,0)
Salivary gland enlargement	1 (11,1)	0 (0)
Oral mucosal eruption	0 (0)	1 (12,5)
Oral pain	0 (0)	2 (25,0)
Toothache	0 (0)	1 (12,5)



Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 9	Placebo + BSC N = 8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (66,7)	6 (75,0)
Nasal congestion	3 (33,3)	4 (50,0)
Rhinorrhoea	2 (22,2)	4 (50,0)
Aspiration	1 (11,1)	0 (0)
Cough	1 (11,1)	1 (12,5)
Sleep apnoea syndrome	1 (11,1)	0 (0)
Asthma	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory distress	0 (0)	1 (12,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (44,4)	4 (50,0)
Rash	1 (11,1)	2 (25,0)
Dermatitis allergic	1 (11,1)	0 (0)
Dermatitis diaper	0 (0)	1 (12,5)
Eczema	0 (0)	1 (12,5)
Erythema	1 (11,1)	0 (0)
Miliaria	1 (11,1)	0 (0)
Skin swelling	1 (11,1)	0 (0)
Dry skin	0 (0)	2 (25,0)
Papule	0 (0)	1 (12,5)
Skin hypopigmentation	0 (0)	1 (12,5)
Ear and labyrinth disorders	3 (33,3)	1 (12,5)
Deafness	1 (11,1)	0 (0)
Inner ear disorder	1 (11,1)	0 (0)
Middle ear inflammation	1 (11,1)	0 (0)
Otorrhoea	0 (0)	1 (12,5)
Immune system disorders	0 (0)	1 (12,5)
Food allergy	0 (0)	1 (12,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (22,2)	3 (37,5)
Knee deformity	1 (11,1)	0 (0)
Kyphosis	1 (11,1)	2 (25,0)
Fracture pain	0 (0)	1 (12,5)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (11,1)	2 (25,0)
Arthropod bite	1 (11,1)	0 (0)
Skull fracture	0 (0)	1 (12,5)
Venomous sting	0 (0)	1 (12,5)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 9	Placebo + BSC N = 8
Investigations	1 (11,1)	0 (0)
Respiratory syncytial virus test positive	1 (11,1)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (11,1)	1 (12,5)
Dehydration	1 (11,1)	0 (0)
Lactose intolerance	0 (0)	1 (12,5)
Nervous system disorders	1 (11,1)	3 (37,5)
Cerebral ventricle dilatation	1 (11,1)	0 (0)
Febrile convulsion	0 (0)	1 (12,5)
Speech disorder developmental	0 (0)	1 (12,5)
Subdural effusion	0 (0)	1 (12,5)
Psychiatric disorders	1 (11,1)	0 (0)
Irritability	1 (11,1)	0 (0)
Vascular disorders	1 (11,1)	0 (0)
Hypotension	1 (11,1)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0)	1 (12,5)
Lymphadenitis	0 (0)	1 (12,5)
Lymphadenopathy	0 (0)	1 (12,5)
Endocrine disorders	0 (0)	1 (12,5)
Precocious puberty	0 (0)	1 (12,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 10$  % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 9	Placebo + BSC N = 8
<b>Studie 206 Kohorte 3</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	2 (22,2)	3 (37,5)
Infections and infestations	2 (22,2)	2 (25,0)
Pneumonia	1 (11,1)	0 (0)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	1 (11,1)	0 (0)
Otitis media	0 (0)	1 (12,5)
Parainfluenzae virus infection	0 (0)	1 (12,5)
General disorders and administration site conditions	1 (11,1)	0 (0)
Sudden infant death syndrome	1 (11,1)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	1 (12,5)
Vomiting	0 (0)	1 (12,5)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	1 (12,5)
Skull fracture	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory distress	0 (0)	1 (12,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3

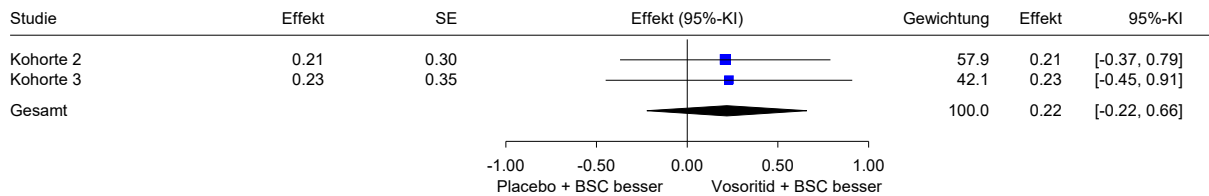
Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 9	Placebo + BSC N = 8
<b>Studie 206 Kohorte 3</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	2 (22,2)	3 (37,5)
General disorders and administration site conditions	1 (11,1)	0 (0)
Sudden infant death syndrome	1 (11,1)	0 (0)
Infections and infestations	1 (11,1)	2 (25,0)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	1 (11,1)	0 (0)
Otitis media	0 (0)	1 (12,5)
Parainfluenzae virus infection	0 (0)	1 (12,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (11,1)	0 (0)
Kyphosis	1 (11,1)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	1 (12,5)
Vomiting	0 (0)	1 (12,5)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	1 (12,5)
Skull fracture	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (12,5)
Respiratory distress	0 (0)	1 (12,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Studienbericht übernommen		
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206 Kohorte 3

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Vosoritid + BSC N = 8	Placebo + BSC N = 8
<b>Studie 206 Kohorte 3</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	0 (0)	0 (0)
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

## I Anhang D Forest Plots der Metaanalysen

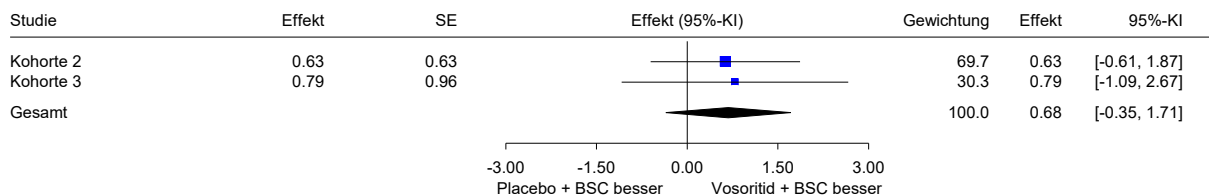
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
Körpergröße z-Score  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=0.965$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=0.97$ ,  $p=0.332$

Abbildung 6: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt Körpergröße (z-Score)

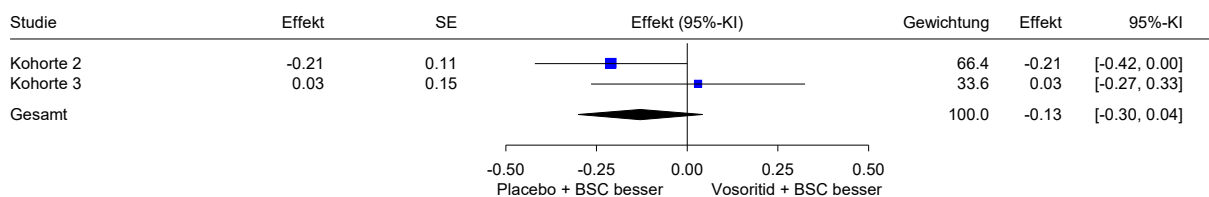
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
jährliche Wachstumsgeschwindigkeit  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.02$ ,  $df=1$ ,  $p=0.889$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=1.29$ ,  $p=0.197$

Abbildung 7: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

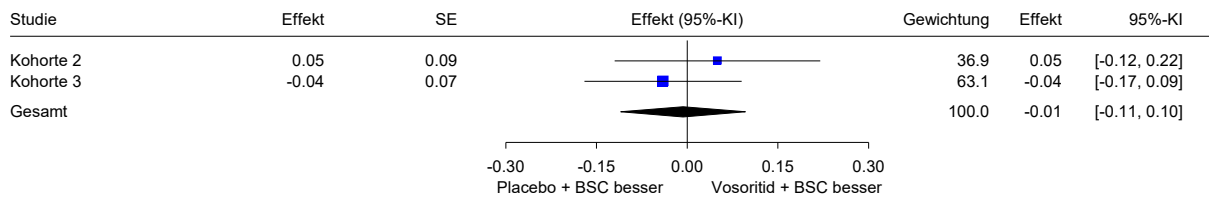
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=1.69$ ,  $df=1$ ,  $p=0.194$ ,  $I^2=40.7\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=-1.48$ ,  $p=0.139$

Abbildung 8: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

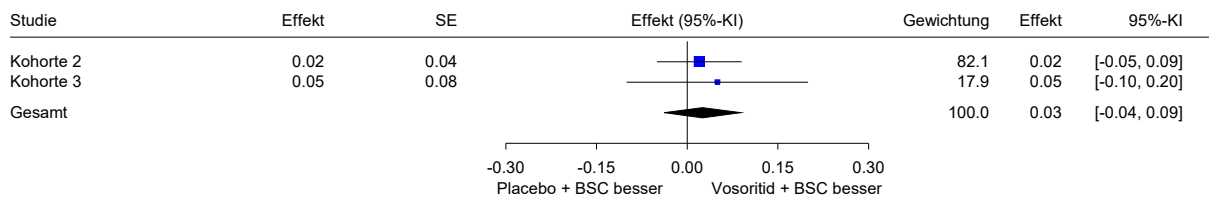
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.68$ ,  $df=1$ ,  $p=0.410$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z-Score=-0.13,  $p=0.897$

Abbildung 9: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge

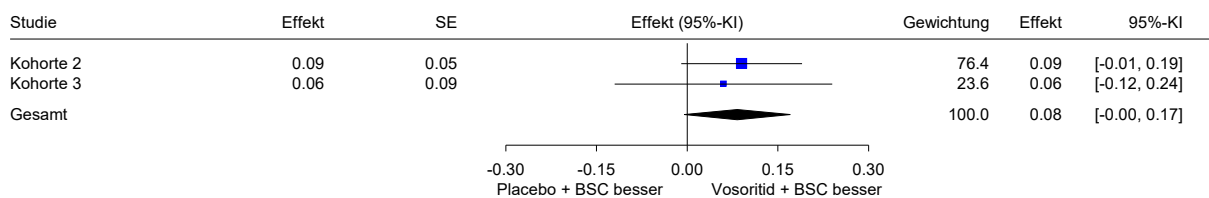
Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
Verhältnis von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.13$ ,  $df=1$ ,  $p=0.722$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z-Score=0.78,  $p=0.433$

Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkellänge zur Länge von Knie bis Ferse

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.08$ ,  $df=1$ ,  $p=0.775$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z-Score=1.86,  $p=0.063$

Abbildung 11: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
 Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

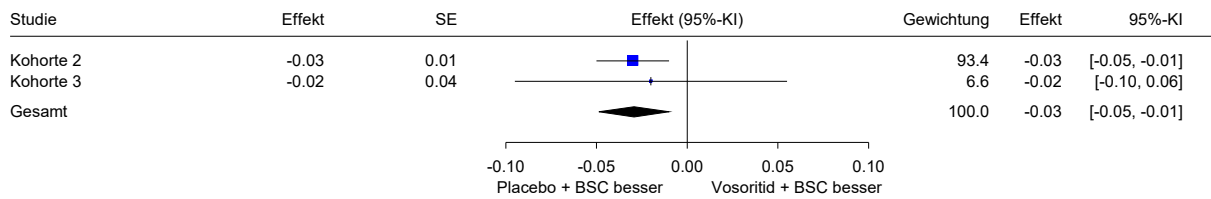


Abbildung 12: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
 SUEs  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

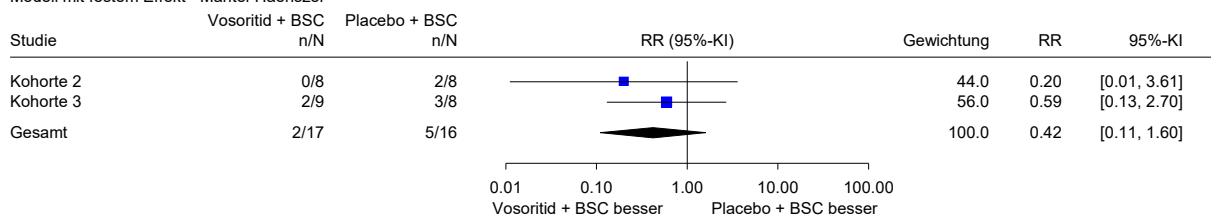


Abbildung 13: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt SUEs

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
 Reaktionen an der Injektionsstelle (UEs)  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

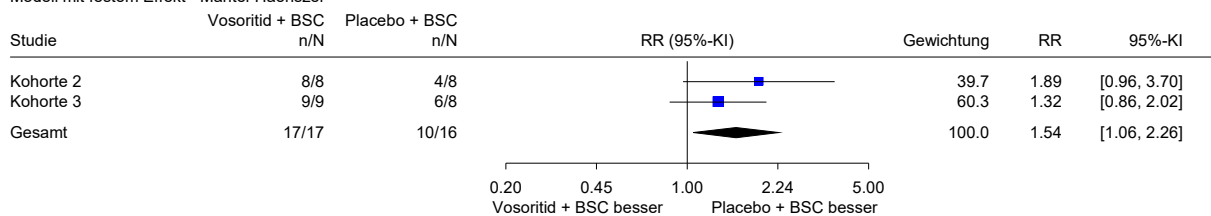


Abbildung 14: Metaanalyse mit festem Effekt (Methode nach Mantel und Haenszel) für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UEs)

## I Anhang E Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

### I Anhang E.1 Ergebnistabellen zu ergänzend dargestellten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Kohorte	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
<b>Studie 206</b>							
<b>Morbidität</b>							
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment							
Kohorte 2	8	2,65 (0,30)	-0,28 [-0,43; -0,14]	8	2,68 (0,33)	-0,08 [-0,22; 0,07]	-0,21 [-0,42; 0,00]; 0,053 <sup>b</sup>
Kohorte 3	9	2,99 (0,16)	-0,24 [-0,43; -0,05] <sup>c</sup>	8	2,87 (0,07)	-0,27 [-0,47; -0,07] <sup>c</sup>	0,03 [-0,27; 0,32]; 0,853 <sup>b, c</sup>
gesamt							-0,13 [-0,30; 0,04]; 0,139 <sup>d</sup>
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten							
Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge							
Kohorte 2	6	1,02 (0,08)	-0,01 [-0,11; 0,10]	7	1,14 (0,08)	-0,06 [-0,15; 0,04]	0,05 [-0,12; 0,22]; 0,497 <sup>e</sup>
Kohorte 3	8	1,06 (0,07)	-0,03 [-0,11; 0,06]	8	1,04 (0,07)	0,01 [-0,07; 0,10]	-0,04 [-0,17; 0,09]; 0,530 <sup>e</sup>
gesamt							-0,01 [-0,11; 0,10]; 0,897 <sup>d</sup>
Verhältnis von Oberschenkel­länge zur Länge von Knie bis Ferse							
Kohorte 2	6	0,68 (0,07)	-0,06 [-0,11; -0,02]	7	0,71 (0,10)	-0,09 [-0,13; -0,04]	0,02 [-0,05; 0,09]; 0,469 <sup>e</sup>
Kohorte 3	8	0,73 (0,08)	0,00 [-0,08; 0,09]	8	0,62 (0,13)	-0,05 [-0,14; 0,04]	0,05 [-0,10; 0,20]; 0,466 <sup>e</sup>
gesamt							0,03 [-0,04; 0,09]; 0,433 <sup>d</sup>
Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge							
Kohorte 2	6	1,16 (0,10)	-0,10 [-0,17; -0,03]	7	1,14 (0,17)	-0,19 [-0,25; -0,13]	0,09 [-0,01; 0,19]; 0,060 <sup>e</sup>
Kohorte 3	8	1,08 (0,14)	0,02 [-0,10; 0,13]	8	1,00 (0,28)	-0,04 [-0,16; 0,07]	0,06 [-0,12; 0,24]; 0,474 <sup>e</sup>
gesamt							0,08 [0,00; 0,17]; 0,063 <sup>d</sup>
Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen							
Kohorte 2	6	0,87 (0,02)	-0,02 [-0,04; -0,01]	7	0,88 (0,03)	0,00 [-0,01; 0,02]	-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,021 <sup>e</sup>
Kohorte 3	7	0,88 (0,02)	-0,03 [-0,08; 0,02]	8	0,88 (0,04)	-0,01 [-0,06; 0,03]	-0,02 [-0,09; 0,06]; 0,597 <sup>e</sup>
gesamt							-0,03 [-0,05; -0,01]; 0,003 <sup>d</sup>



Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
ITQoL <sup>f</sup>							
allgemeine Gesundheit							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
körperliche Fähigkeiten							
Kohorte 2	8	75,2 (17,0)	3,8 (18,1) <sup>h</sup>	7	72,8 (26,9)	3,4 (8,6) <sup>h</sup>	0,40 [-15,82; 16,62]; 0,958 <sup>i</sup>
Kohorte 3	5	87,9 (10,8)	-14,6 (25,2) <sup>h</sup>	7	77,8 (18,5)	2,4 (29,3) <sup>h</sup>	-17,00 [-53,18; 19,18]; 0,320 <sup>i</sup>
gesamt							-2,51 [-17,31; 12,29]; 0,739 <sup>d</sup>
Wachstum und Entwicklung							
Kohorte 2	8	71,6 (29,8)	6,6 (30,8) <sup>h</sup>	7	82,5 (12,5)	-0,7 (8,8) <sup>h</sup>	7,30 [-18,84; 33,44]; 0,557 <sup>i</sup>
Kohorte 3	8	83,6 (9,4)	-5,0 (12,1) <sup>h</sup>	8	85,5 (9,3)	3,6 (6,4) <sup>h</sup>	-8,60 [-18,98; 1,78]; 0,097 <sup>i</sup>
gesamt							-6,43 [-16,08; 3,21]; 0,191 <sup>d</sup>
Schmerzen							
Kohorte 2	8	90,6 (11,3)	-7,3 (33,5) <sup>h</sup>	7	81,3 (16,5)	-1,2 (18,9) <sup>h</sup>	-6,10 [-37,11; 24,91]; 0,678 <sup>i</sup>
Kohorte 3	8	86,1 (11,0)	-1,0 (9,4) <sup>h</sup>	8	72,4 (19,0)	-4,7 (27,8) <sup>h</sup>	3,70 [-18,55; 25,95]; 0,727 <sup>i</sup>
gesamt							0,37 [-17,71; 18,45]; 0,968 <sup>d</sup>
Temperament und Stimmung							
Kohorte 2	8	78,5 (8,9)	-0,2 (11,1) <sup>h</sup>	8	81,5 (12,5)	0,7 (7,2) <sup>h</sup>	-0,90 [-10,93; 9,13]; 0,850 <sup>i</sup>
Kohorte 3	8	81,8 (7,3)	1,1 (6,8) <sup>h</sup>	8	80,0 (7,0)	-2,4 (6,8) <sup>h</sup>	3,50 [-3,79; 10,79]; 0,321 <sup>i</sup>
gesamt							1,98 [-3,92; 7,88]; 0,511 <sup>d</sup>
Verhalten <sup>j</sup>							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo +BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Gesamtverhalten <sup>j</sup>							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
mit anderen zurechtkommen <sup>j</sup>							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g</sup> .			
allgemeine Gesundheitswahrnehmung							
Kohorte 2	8	68,2 (19,1)	-2,6 (8,5) <sup>h</sup>	7	70,7 (8,0)	-2,7 (11,3) <sup>h</sup>	0,10 [-10,96; 11,16]; 0,985 <sup>i</sup>
Kohorte 3	7	66,8 (14,8)	-2,6 (18,4) <sup>h</sup>	8	71,9 (13,8)	-2,8 (13,6) <sup>h</sup>	0,20 [-17,68; 18,08] 0,981 <sup>i</sup>
gesamt							0,13 [-9,28; 9,53]; 0,979 <sup>d</sup>
Veränderung der Gesundheit <sup>j</sup>							
Kohorte 2				keine geeigneten Daten <sup>g</sup>			
Kohorte 3				keine geeigneten Daten <sup>g, k</sup>			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (für die Studie 206 entspricht dies der relevanten Teilpopulation), die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Baselinewert, Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter und Baseline-AGV</p> <p>c. Gemäß Angaben des pU basierend auf 10 imputierten Datensätzen, es ist jedoch unklar, was der pU mit Datensätzen meint. Anhand der in Modul 4 A vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist zu erkennen, dass fehlende Werte einer Patientin bzw. eines Patienten ersetzt wurden.</p> <p>d. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>e. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA; unklar, wonach adjustiert wurde (diskrepanz Angaben)</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere Leistung; positive Effekt (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100)</p> <p>g. Es liegen keine geeigneten Daten vor, zur weiteren Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>h. MW (SD)</p> <p>i. Effekt, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>j. Diskrepanz Angaben innerhalb von Modul 4 A sowie zwischen Modul 4 A und den Studienunterlagen. Die Bereiche Verhalten, Gesamtverhalten, mit anderen zurechtkommen und Veränderung der Gesundheit wurden für Patientinnen und Patienten <math>&lt; 12</math> Monate nicht erhoben.</p> <p>k. Zwar legt der pU vereinzelte Angaben für die Kohorte 3 vor, diese sind jedoch nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>AGV: Annualized Growth Velocity; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best supportive Care; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

## I Anhang E.2 Ergebnisgraphen

### Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment

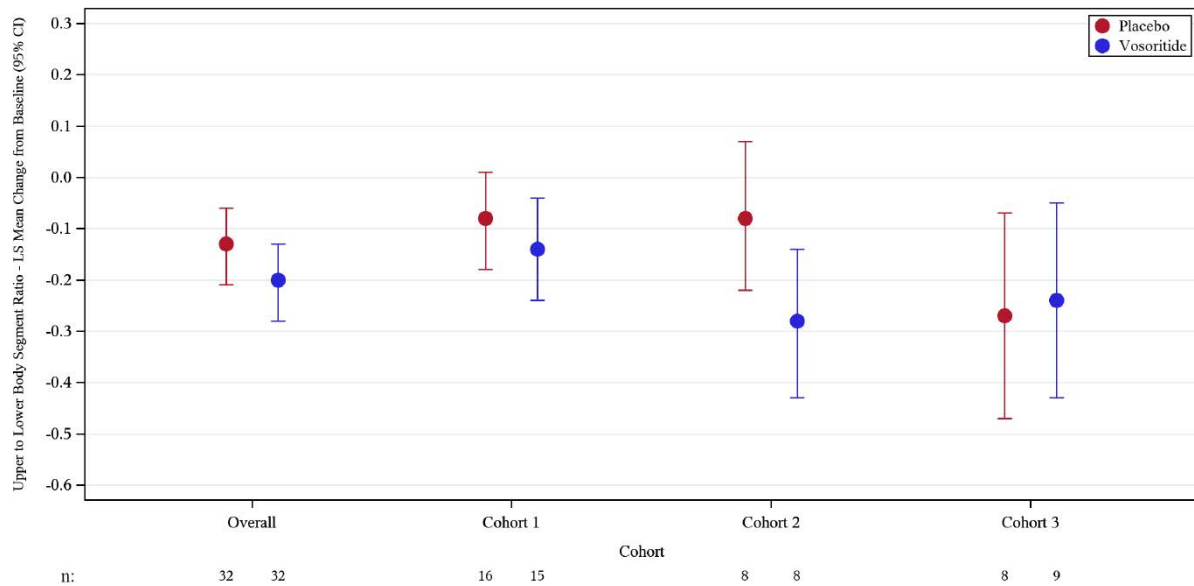


Abbildung 15: Mittlere LS-Veränderung + 95 %-KI von Baseline zu Woche 52 für das ergänzend dargestellte Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Studie 206, Datenextraktion: 14.02.2022

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
 ITQoL, körperliche Fähigkeiten  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

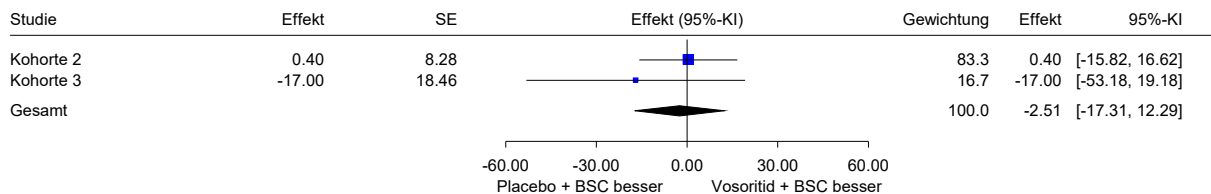


Abbildung 16: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala körperliche Fähigkeiten

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
 ITQoL, Wachstum und Entwicklung  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

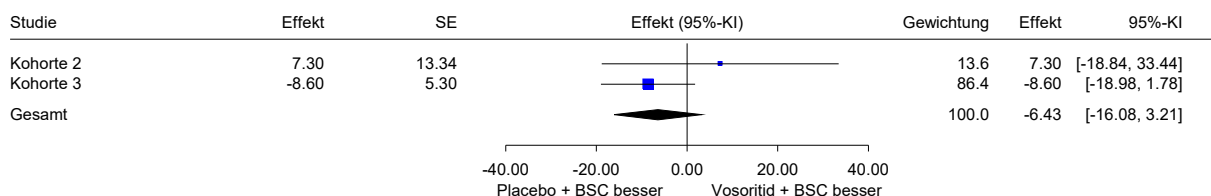


Abbildung 17: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala Wachstum und Entwicklung

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
ITQoL, Schmerzen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

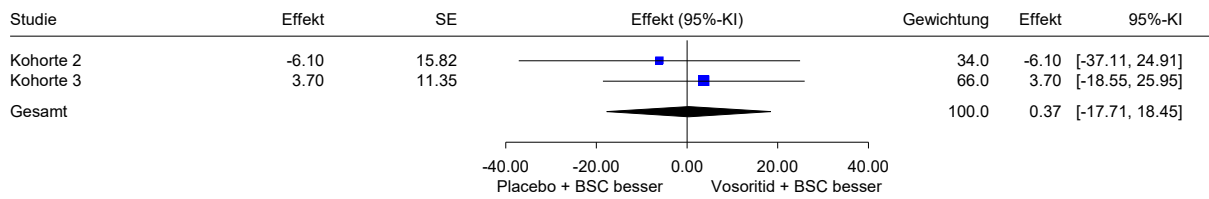


Abbildung 18: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala Schmerzen

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
ITQoL, Temperament und Stimmung  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

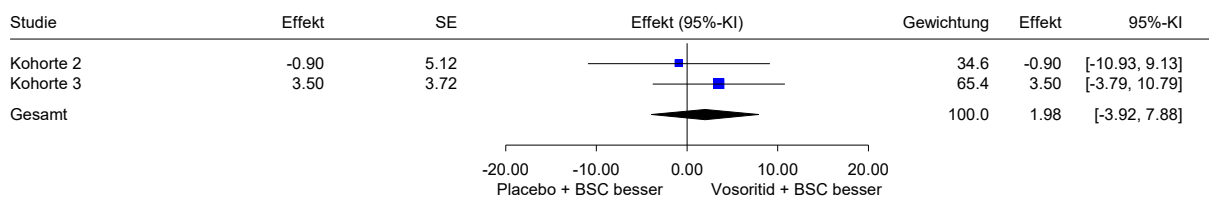


Abbildung 19: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala Temperament und Stimmung

Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC  
ITQoL, allgemeine Gesundheitswahrnehmung  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

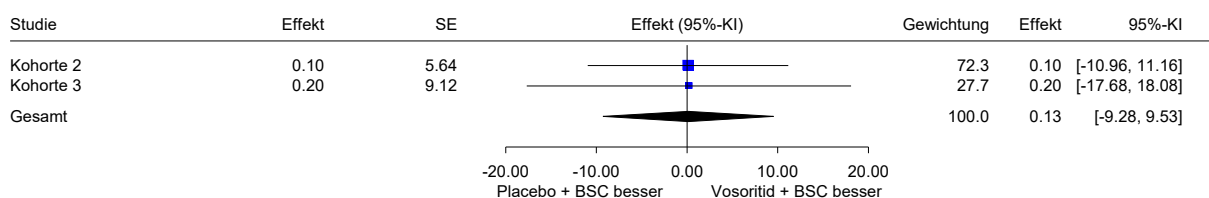


Abbildung 20: Metaanalyse mit festem Effekt (inverse Varianz-Methode) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITQoL) Subskala allgemeine Gesundheitswahrnehmung

## I Anhang F Ergebnisse der Langzeitstudie BMN 111-208

### Körpergröße (z-Score)

#### Studie BMN 111-208

Tabelle 4-166: Ergebnisse für z-Score Körpergröße im Zeitverlauf der Studie BMN 111-208 nach der ersten Dosis Vosoritid (FAS) – Weitere Untersuchungen

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6* N=11			≥6 bis <24 N=22			≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6		
	Plc/ Vos (N=31)	Vos/ Vos (N=42)	Insgesamt (N=73)	Plc/ Vos (N=0)	Vos/ Vos (N=11)	Insgesamt (N=11)	Plc/ Vos (N=10)	Vos/ Vos (N=12)	Insgesamt (N=22)	Plc/ Vos (N=15)	Vos/ Vos (N=19)	Insgesamt (N=34)	Plc/ Vos (N=6)	Vos/ Vos (N=0)	Insgesamt (N=6)
<b>Baseline</b>															
n	31	42	73	0	11	11	10	12	22	15	19	34	6	0	6
Mean (SD)	-4,59 (1,23)	-3,90 (0,91)	-4,19 (1,10)	-	-3,42 (0,99)	-3,42 (0,99)	-3,57 (0,67)	-3,67 (0,83)	-3,63 (0,75)	-5,22 (1,16)	-4,32 (0,73)	-4,72 (1,04)	-4,71 (1,10)	-	-4,71 (1,10)
Median	-4,29	-3,95	-4,08	-	-3,30	-3,30	-3,58	-3,77	-3,73	-5,64	-4,26	-4,41	-4,90	-	-4,90
Min; Max	-6,8; -2,1	-5,9; -2,2	-6,8; -2,1	-	-5,7; -2,2	-5,7; -2,2	-4,8; -2,1	-4,8; -2,2	-4,8; -2,1	-6,8; -3,1	-5,9; -3,1	-6,8; -3,1	-5,9; -2,8	-	-5,9; -2,8
<b>Woche 26</b>															
n	29	39	68	0	9	9	10	11	21	14	19	33	5	0	5
Mean (SD)	-4,57 (1,21)	-3,98 (0,77)	-4,24 (1,02)	-	-3,84 (0,95)	-3,84 (0,95)	-3,68 (0,72)	-3,64 (0,73)	-3,66 (0,71)	-5,04 (1,31)	-4,25 (0,62)	-4,59 (1,04)	-5,04 (0,65)	-	-5,04 (0,65)
Median	-4,37	-3,99	-4,11	-	-3,78	-3,78	-3,67	-3,55	-3,55	-5,30	-4,16	-4,29	-5,30	-	-5,30
Min; Max	-7,1; -2,4	-5,7; -2,0	-7,1; -2,0	-	-5,7; -2,2	-5,7; -2,2	-5,0; -2,4	-4,9; -2,0	-5,0; -2,0	-7,1; -2,7	-5,4; -2,8	-7,1; -2,7	-5,7; -4,3	-	-5,7; -4,3
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26*</b>															
n	29	39	68	0	9	9	10	11	21	14	19	33	5	0	5
Mean (SD)	0,02 (0,33)	-0,04 (0,50)	-0,01 (0,43)	-	-0,44 (0,45)	-0,44 (0,45)	-0,10 (0,25)	0,12 (0,49)	0,01 (0,40)	0,10 (0,40)	0,07 (0,43)	0,08 (0,41)	0,05 (0,19)	-	0,05 (0,19)
Median	0,03	0,03	0,03	-	-0,48	-0,48	-0,16	0,12	-0,10	0,17	0,21	0,21	0,06	-	0,06
Min; Max	-0,5; 0,7	-1,3; 0,9	-1,3; 0,9	-	-1,3; 0,0	-1,3; 0,0	-0,4; 0,4	-0,8; 0,9	-0,8; 0,9	-0,5; 0,7	-0,9; 0,7	-0,9; 0,7	-0,2; 0,3	-	-0,2; 0,3
<b>Woche 52</b>															
n	30	42	72	0	11	11	9	12	21	15	19	34	6	0	6
Mean (SD)	-4,50 (1,11)	-3,92 (0,73)	-4,16 (0,95)	-	-4,05 (0,66)	-4,05 (0,66)	-3,68 (0,60)	-3,45 (0,70)	-3,55 (0,65)	-4,94 (1,15)	-4,14 (0,66)	-4,50 (0,98)	-4,60 (1,07)	-	-4,60 (1,07)
Median	-4,39	-3,88	-4,05	-	-4,12	-4,12	-3,48	-3,31	-3,46	-5,38	-4,08	-4,19	-4,76	-	-4,76
Min; Max	-6,5; -2,7	-5,4; -2,5	-6,5; -2,5	-	-5,0; -3,0	-5,0; -3,0	-4,9; -2,9	-5,0; -2,5	-5,0; -2,5	-6,5; -2,8	-5,4; -2,7	-6,5; -2,7	-5,6; -2,7	-	-5,6; -2,7
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52*</b>															
n	30	42	72	0	11	11	9	12	21	15	19	34	6	0	6

Abbildung 21 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen 206/208 zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) unter Verwendung einer gesunden US-amerikanischen Referenzpopulation entsprechend der Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208 Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben. Datenschnitt: 19.12.2022 (mehrsseitige Abbildung)

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6* N=11		≥6 bis <24 N=22		≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6				
Mean (SD)	0,14 (0,41)	-0,02 (0,63)	0,04 (0,55)	-	-0,64 (0,57)	-0,64 (0,57)	-0,08 (0,36)	0,23 (0,49)	0,09 (0,46)	0,28 (0,46)	0,18 (0,52)	0,22 (0,49)	0,11 (0,22)	-	0,11 (0,22)
Median	0,05	-0,07	0,03	-	-0,75	-0,75	-0,11	0,05	-0,01	0,33	0,34	0,33	0,07	-	0,07
Min; Max	-0,8; 1,0	-1,3; 0,9	-1,3; 1,0	-	-1,3; 0,7	-1,3; 0,7	-0,8; 0,6	-0,5; 0,9	-0,8; 0,9	-0,5; 1,0	-0,8; 0,9	-0,8; 1,0	-0,2; 0,4	-	-0,2; 0,4
<b>Woche 78</b>															
n	23	40	63	0	11	11	3	12	15	14	17	31	6	0	6
Mean (SD)	-4,82 (1,11)	-4,01 (0,75)	-4,31 (0,97)	-	-3,86 (0,48)	-3,86 (0,48)	-4,30 (0,37)	-3,97 (0,94)	-4,03 (0,86)	-5,07 (1,14)	-4,15 (0,77)	-4,57 (1,05)	-4,49 (1,23)	-	-4,49 (1,23)
Median	-5,12	-4,07	-4,11	-	-3,77	-3,77	-4,11	-4,10	-4,10	-5,56	-4,09	-4,24	-4,77	-	-4,77
Min; Max	-6,9; -2,2	-6,0; -2,2	-6,9; -2,2	-	-5,0; -3,3	-5,0; -3,3	-4,7; -4,1	-6,0; -2,2	-6,0; -2,2	-6,9; -3,2	-5,8; -2,5	-6,9; -2,5	-5,7; -2,2	-	-5,7; -2,2
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78<sup>a</sup></b>															
n	23	40	63	0	11	11	3	12	15	14	17	31	6	0	6
Mean (SD)	0,15 (0,55)	-0,18 (0,68)	-0,06 (0,65)	-	-0,44 (0,63)	-0,44 (0,63)	-0,70 (0,34)	-0,29 (0,64)	-0,37 (0,61)	0,30 (0,51)	0,07 (0,68)	0,18 (0,61)	0,22 (0,33)	-	0,22 (0,33)
Median	0,24	-0,12	0,00	-	-0,44	-0,44	-0,79	-0,21	-0,29	0,35	0,20	0,24	0,13	-	0,13
Min; Max	-1,0; 1,0	-1,4; 1,1	-1,4; 1,1	-	-1,2; 0,7	-1,2; 0,7	-1,0; -0,3	-1,4; 0,7	-1,4; 0,7	-0,4; 1,0	-1,3; 1,1	-1,3; 1,1	-0,2; 0,6	-	-0,2; 0,6
<b>Woche 104</b>															
n	20	41	61	0	11	11	2	12	14	12	18	30	6	0	6
Mean (SD)	-4,53 (1,32)	-4,10 (0,81)	-4,24 (1,02)	-	-4,38 (0,61)	-4,38 (0,61)	-3,92 (0,13)	-3,98 (0,93)	-3,97 (0,85)	-4,68 (1,42)	-4,02 (0,84)	-4,29 (1,13)	-4,43 (1,41)	-	-4,43 (1,41)
Median	-4,63	-4,12	-4,19	-	-4,26	-4,26	-3,92	-3,85	-3,88	-5,12	-4,00	-4,10	-4,67	-	-4,67
Min; Max	-7,0; -1,8	-5,9; -2,1	-7,0; -1,8	-	-5,4; -3,3	-5,4; -3,3	-4,0; -3,8	-5,9; -2,1	-5,9; -2,1	-7,0; -2,5	-5,9; -2,2	-7,0; -2,2	-5,8; -1,8	-	-5,8; -1,8
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104<sup>a</sup></b>															
n	20	41	61	0	11	11	2	12	14	12	18	30	6	0	6
Mean (SD)	0,23 (0,62)	-0,23 (0,89)	-0,08 (0,84)	-	-0,96 (0,63)	-0,96 (0,63)	-0,39 (0,43)	-0,31 (0,70)	-0,32 (0,65)	0,31 (0,68)	0,27 (0,84)	0,28 (0,77)	0,28 (0,46)	-	0,28 (0,46)
Median	0,13	-0,18	-0,09	-	-1,03	-1,03	-0,39	-0,25	-0,25	0,27	0,44	0,39	0,29	-	0,29
Min; Max	-0,7; 1,5	-2,0; 1,4	-2,0; 1,5	-	-2,0; 0,3	-2,0; 0,3	-0,7; -0,1	-1,6; 0,8	-1,6; 0,8	-0,5; 1,5	-1,6; 1,4	-1,6; 1,5	-0,3; 1,0	-	-0,3; 1,0
<b>Woche 130</b>															
n	13	36	49	0	5	5	0	12	12	8	19	27	5	0	5
Mean (SD)	-4,70 (1,44)	-4,13 (0,90)	-4,29 (1,08)	-	-4,99 (0,69)	-4,99 (0,69)	-	-3,95 (0,97)	-3,95 (0,97)	-4,90 (1,44)	-4,02 (0,81)	-4,28 (1,08)	-4,39 (1,55)	-	-4,39 (1,55)
Median	-5,02	-4,33	-4,44	-	-4,91	-4,91	-	-4,17	-4,17	-5,25	-4,10	-4,41	-4,97	-	-4,97
Min; Max	-7,1; -1,9	-5,9; -1,9	-7,1; -1,9	-	-5,9; -4,2	-5,9; -4,2	-	-5,7; -1,9	-5,7; -1,9	-7,1; -3,0	-5,4; -1,9	-7,1; -1,9	-6,0; -1,9	-	-6,0; -1,9
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130<sup>a</sup></b>															

Abbildung 21 (2)

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)												
				0 bis <6* N=11			≥6 bis <24 N=22			≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6			
n	13	36	49	0	5	5	0	12	12	8	19	27	5	0	5	
Mean (SD)	0,29 (0,54)	-0,13 (0,96)	-0,02 (0,88)	-	-1,39 (0,73)	-1,39 (0,73)	-	-0,28 (0,83)	-0,28 (0,83)	0,27 (0,58)	0,29 (0,77)	0,29 (0,71)	0,32 (0,53)	-	0,32 (0,53)	
Median	0,23	-0,08	0,16	-	-1,05	-1,05	-	-0,28	-0,28	0,26	0,33	0,33	0,23	-	0,23	
Min; Max	-0,5; 1,3	-2,3; 1,3	-2,3; 1,3	-	-2,3; -0,6	-2,3; -0,6	-	-1,8; 1,0	-1,8; 1,0	-0,5; 1,3	-1,4; 1,3	-1,4; 1,3	-0,4; 0,9	-	-0,4; 0,9	
<b>Woche 156</b>																
n	4	33	37	0	3	3	0	11	11	3	19	22	1	0	1	
Mean (SD)	-3,91 (1,98)	-3,99 (0,88)	-3,98 (1,01)	-	-4,77 (0,55)	-4,77 (0,55)	-	-3,75 (0,93)	-3,75 (0,93)	-4,65 (1,59)	-4,00 (0,85)	-4,09 (0,95)	-1,68 (NA)	-	-1,68 (NA)	
Median	-3,95	-4,11	-4,11	-	-4,62	-4,62	-	-3,79	-3,79	-4,97	-4,11	-4,13	-1,68	-	-1,68	
Min; Max	-6,1; -1,7	-5,6; -1,9	-6,1; -1,7	-	-5,4; -4,3	-5,4; -4,3	-	-5,6; -2,0	-5,6; -2,0	-6,1; -2,9	-5,6; -1,9	-6,1; -1,9	-1,7; -1,7	-	-1,7; -1,7	
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156<sup>a</sup></b>																
n	4	33	37	0	3	3	0	11	11	3	19	22	1	0	1	
Mean (SD)	0,76 (0,66)	0,08 (0,90)	0,15 (0,90)	-	-1,23 (0,68)	-1,23 (0,68)	-	0,02 (0,74)	0,02 (0,74)	0,63 (0,76)	0,32 (0,86)	0,36 (0,84)	1,13 (NA)	-	1,13 (NA)	
Median	0,90	0,15	0,17	-	-1,03	-1,03	-	0,15	0,15	0,67	0,31	0,35	1,13	-	1,13	
Min; Max	-0,1; 1,4	-2,0; 1,5	-2,0; 1,5	-	-2,0; -0,7	-2,0; -0,7	-	-1,4; 1,1	-1,4; 1,1	-0,1; 1,4	-1,7; 1,5	-1,7; 1,5	1,1; 1,1	-	1,1; 1,1	
<b>Woche 182</b>																
n	0	23	23	0	0	0	0	6	6	0	17	17	0	0	0	
Mean (SD)	-	-3,73 (0,98)	-3,73 (0,98)	-	-	-	-	-3,20 (0,89)	-3,20 (0,89)	-	-3,91 (0,96)	-3,91 (0,96)	-	-	-	
Median	-	-3,66	-3,66	-	-	-	-	-3,28	-3,28	-	-4,07	-4,07	-	-	-	
Min; Max	-	-5,8; -1,8	-5,8; -1,8	-	-	-	-	-4,4; -1,8	-4,4; -1,8	-	-5,8; -1,8	-5,8; -1,8	-	-	-	
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182<sup>a</sup></b>																
n	0	23	23	0	0	0	0	6	6	0	17	17	0	0	0	
Mean (SD)	-	0,48 (0,83)	0,48 (0,83)	-	-	-	-	0,63 (0,45)	0,63 (0,45)	-	0,43 (0,94)	0,43 (0,94)	-	-	-	
Median	-	0,46	0,46	-	-	-	-	0,40	0,40	-	0,50	0,50	-	-	-	
Min; Max	-	-1,5; 1,6	-1,5; 1,6	-	-	-	-	0,3; 1,4	0,3; 1,4	-	-1,5; 1,6	-1,5; 1,6	-	-	-	
<b>Woche 208</b>																
n	0	9	9	0	0	0	0	0	0	0	9	9	0	0	0	
Mean (SD)	-	-3,49 (0,91)	-3,49 (0,91)	-	-	-	-	-	-	-	-3,49 (0,91)	-3,49 (0,91)	-	-	-	
Median	-	-3,77	-3,77	-	-	-	-	-	-	-	-3,77	-3,77	-	-	-	
Min; Max	-	-4,6; -1,6	-4,6; -1,6	-	-	-	-	-	-	-	-4,6; -1,6	-4,6; -1,6	-	-	-	

Abbildung 21 (3)

	Insgesamt		Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)												
			0 bis <6*		≥6 bis <24		≥24 bis <60		≥60						
			N=11		N=22		N=34		N=6						
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 208<sup>a</sup></b>															
n	0	9	9	0	0	0	0	0	0	0	9	9	0	0	0
Mean (SD)	-	0,91 (0,47)	0,91 (0,47)	-	-	-	-	-	-	-	0,91 (0,47)	0,91 (0,47)	-	-	-
Median	-	1,00	1,00	-	-	-	-	-	-	-	1,00	1,00	-	-	-
Min; Max	-	0,3; 1,6	0,3; 1,6	-	-	-	-	-	-	-	0,3; 1,6	0,3; 1,6	-	-	-
<b>Woche 234</b>															
n	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Mean (SD)	-	-3,70 (NA)	-3,70 (NA)	-	-	-	-	-	-	-	-3,70 (NA)	-3,70 (NA)	-	-	-
Median	-	-3,70	-3,70	-	-	-	-	-	-	-	-3,70	-3,70	-	-	-
Min; Max	-	-3,7; -3,7	-3,7; -3,7	-	-	-	-	-	-	-	-3,7; -3,7	-3,7; -3,7	-	-	-
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 234<sup>a</sup></b>															
n	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Mean (SD)	-	1,17 (NA)	1,17 (NA)	-	-	-	-	-	-	-	1,17 (NA)	1,17 (NA)	-	-	-
Median	-	1,17	1,17	-	-	-	-	-	-	-	1,17	1,17	-	-	-
Min; Max	-	1,2; 1,2	1,2; 1,2	-	-	-	-	-	-	-	1,2; 1,2	1,2; 1,2	-	-	-

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].  
<sup>a</sup> Ab dem 4. Monat in Behandlung.  
<sup>b</sup> Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline war definiert als die letzte Messung vor Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament.  
 Die z-Scores für die Körpergröße wurden anhand von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten (Mittelwerte und SDs) für Kinder mit durchschnittlicher Körpergröße gemäß den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ermittelt.  
 Bei Teilnehmern im Alter von <24 Monaten hatte die Körperlänge Vorrang vor der Stehhöhe. Im ersten Jahr der Behandlung wurde bei Teilnehmern im Alter von <24 Monaten bei Studienbeginn und ≥24 Monaten in Woche 52, hatte die Körperlänge das ganze Jahr über Vorrang.  
 Quelle: BMN 111-208 Zusätzliche Zusammenfassung der Resultate, Tabelle 5.1 (Ursprung Efficacy Update Report, Datenschnitt 19. Dezember 2022)

Abbildung 21 (4)



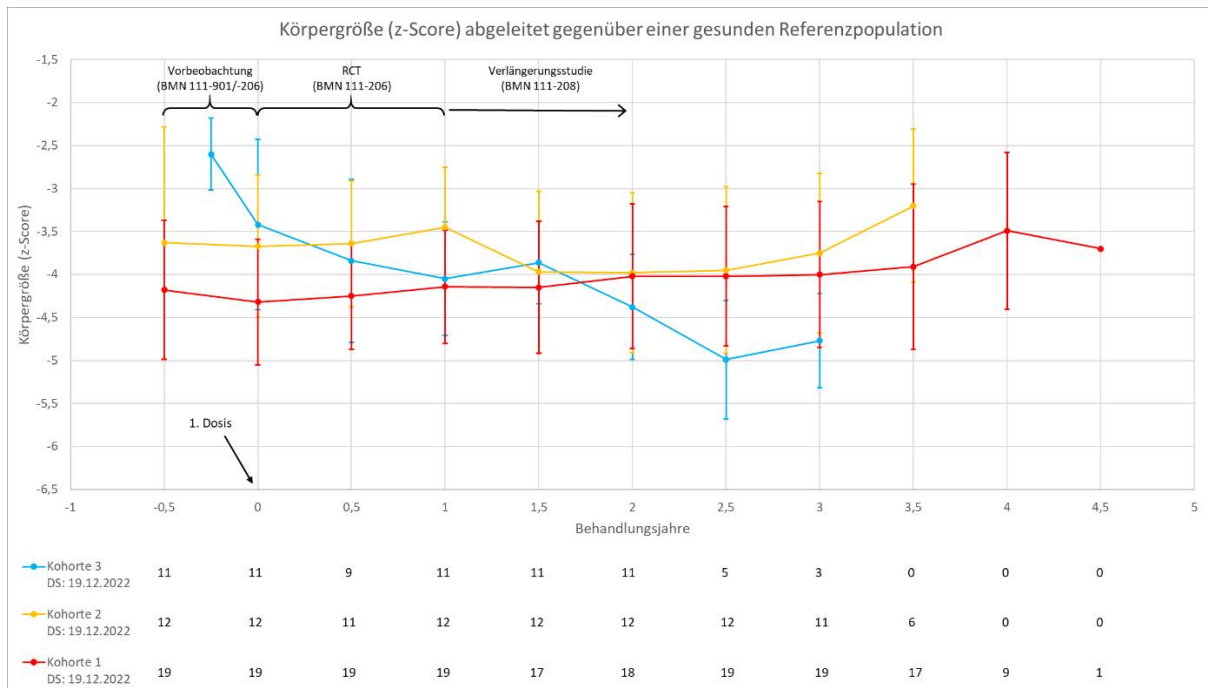


Abbildung 22: Eigene Darstellung des Verlaufs der mittleren Körpergrößen z-Scores ( $\pm$  Standardabweichung) gegenüber einer gesunden Referenzpopulation, kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt: 19.12.2022

## Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

### Studie BMN 111-208

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) im 6-Monats-Intervall im Zeitverlauf der Studie BMN 111-208, alle behandelten Patienten (FAS) – Weitere Untersuchungen

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)												
				0 bis <6*			≥6 bis <24			≥24 bis <60			≥60			
	Plc/ Vos	Vos/ Vos	Insgesamt	Plc/ Vos	Vos/ Vos	Insgesamt	Plc/ Vos	Vos/ Vos	Insgesamt	Plc/ Vos	Vos/ Vos	Insgesamt	Plc/ Vos	Vos/ Vos	Insgesamt	
	(N=31)	(N=42)	(N=73)	(N=0)	(N=11)	(N=11)	(N=10)	(N=12)	(N=22)	(N=15)	(N=19)	(N=34)	(N=6)	(N=0)	(N=6)	
<b>Baseline</b>																
n	31	42	73	0	11	11	10	12	22	15	19	34	6	0	6	
Mean (SD)	6,85 (2,43)	11,39 (7,72)	9,47 (6,44)	-	22,03 (3,87)	22,03 (3,87)	9,34 (1,90)	11,66 (4,61)	10,61 (3,75)	6,02 (1,74)	5,07 (1,74)	5,49 (1,78)	4,80 (0,91)	-	4,80 (0,91)	
Median	6,35	8,00	6,68	-	22,32	22,32	9,21	12,81	9,91	6,31	5,33	5,41	4,79	-	4,79	
Min; Max	3,3; 12,9	0,6; 30,2	0,6; 30,2	-	16,4; 30,2	16,4; 30,2	6,2; 12,9	3,9; 18,5	3,9; 18,5	3,3; 10,5	0,6; 8,7	0,6; 10,5	3,8; 6,1	-	3,8; 6,1	
<b>Monat 6 Intervall</b>																
n	29	39	68	0	9	9	10	11	21	14	19	33	5	0	5	
Mean (SD)	6,45 (2,17)	8,59 (3,52)	7,68 (3,18)	-	12,62 (2,13)	12,62 (2,13)	7,51 (1,54)	8,81 (2,95)	8,19 (2,42)	5,89 (2,53)	6,56 (2,60)	6,27 (2,55)	5,89 (1,54)	-	5,89 (1,54)	
Median	6,29	8,43	7,27	-	12,46	12,46	7,44	8,04	7,66	5,92	7,26	6,39	5,84	-	5,84	
Min; Max	2,0; 11,3	-0,9; 15,9	-0,9; 15,9	-	9,4; 15,9	9,4; 15,9	5,2; 10,0	5,7; 14,5	5,2; 14,5	2,0; 11,3	-0,9; 10,0	-0,9; 11,3	4,0; 8,2	-	4,0; 8,2	
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 6*</b>																
n	29	39	68	0	9	9	10	11	21	14	19	33	5	0	5	
Mean (SD)	-0,45 (2,97)	-1,79 (5,41)	-1,22 (4,55)	-	-8,21 (3,25)	-8,21 (3,25)	-1,83 (2,57)	-2,23 (5,07)	-2,04 (3,99)	-0,10 (3,25)	1,49 (3,27)	0,82 (3,31)	1,35 (1,83)	-	1,35 (1,83)	
Median	-1,05	-0,38	-0,64	-	-9,03	-9,03	-1,99	-1,21	-1,93	-0,12	1,37	1,14	2,03	-	2,03	
Min; Max	-5,7; 5,0	-13,3; 7,9	-13,3; 7,9	-	-13,3; -3,6	-13,3; -3,6	-5,7; 2,2	-8,4; 6,1	-8,4; 6,1	-5,4; 5,0	-6,8; 7,9	-6,8; 7,9	-1,5; 3,2	-	-1,5; 3,2	
<b>Monat 12 Intervall</b>																
n	28	39	67	0	9	9	9	11	20	14	19	33	5	0	5	
Mean (SD)	6,61 (2,21)	7,68 (2,40)	7,23 (2,37)	-	9,10 (1,87)	9,10 (1,87)	8,01 (2,64)	8,85 (2,49)	8,47 (2,53)	6,06 (1,83)	6,33 (1,83)	6,21 (1,81)	5,64 (1,21)	-	5,64 (1,21)	
Median	6,41	7,54	7,02	-	8,68	8,68	7,24	9,20	8,25	5,96	6,76	6,40	5,64	-	5,64	
Min; Max	3,5; 13,7	2,8; 11,7	2,8; 13,7	-	6,6; 11,6	6,6; 11,6	5,4; 13,7	4,4; 11,7	4,4; 13,7	3,5; 9,6	2,8; 9,7	2,8; 9,7	4,2; 7,1	-	4,2; 7,1	
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 12*</b>																
n	28	39	67	0	9	9	9	11	20	14	19	33	5	0	5	

Abbildung 23 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen 206/208 zum ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit. Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208 Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben. Datenschnitt: 19.12.2022 (mehrsseitige Abbildung)

	Insgesamt				Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)										
					0 bis <6* N=11		≥6 bis <24 N=22		≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6			
Mean (SD)	-0,16 (2,77)	-2,71 (5,91)	-1,65 (4,99)	-	-11,73 (4,33)	-11,73 (4,33)	-1,24 (3,21)	-2,19 (2,56)	-1,76 (2,84)	0,08 (2,76)	1,26 (2,06)	0,76 (2,42)	1,10 (1,24)	-	1,10 (1,24)
Median	0,46	-1,08	-0,52	-	-11,95	-11,95	-0,94	-2,34	-1,89	0,54	1,29	0,84	0,62	-	0,62
Min; Max	-6,1; 5,4	-18,7; 4,9	-18,7; 5,4	-	-18,7; 4,8	-18,7; 4,8	-6,1; 4,4	-6,8; 1,4	-6,8; 4,4	-5,1; 5,4	-1,6; 4,9	-5,1; 5,4	0,2; 3,2	-	0,2; 3,2
<b>Monat 18 Intervall</b>															
n	23	40	63	0	11	11	3	12	15	14	17	31	6	0	6
Mean (SD)	4,85 (2,32)	5,68 (3,21)	5,37 (2,92)	-	8,85 (3,00)	8,85 (3,00)	2,13 (2,66)	3,74 (2,57)	3,42 (2,57)	4,89 (1,84)	4,99 (2,16)	4,94 (1,99)	6,12 (2,40)	-	6,12 (2,40)
Median	5,02	5,28	5,02	-	9,85	9,85	1,20	3,95	3,81	4,74	4,95	4,95	5,81	-	5,81
Min; Max	0,1; 10,4	-0,6; 12,1	-0,6; 12,1	-	4,0; 12,1	4,0; 12,1	0,1; 5,1	-0,6; 8,2	-0,6; 8,2	2,4; 8,0	0,7; 7,9	0,7; 8,0	3,5; 10,4	-	3,5; 10,4
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 18<sup>a</sup></b>															
n	23	40	63	0	11	11	3	12	15	14	17	31	6	0	6
Mean (SD)	-1,27 (3,18)	-6,04 (6,93)	-4,30 (6,26)	-	-13,18 (4,36)	-13,18 (4,36)	-7,31 (3,20)	-7,92 (5,80)	-7,80 (5,29)	-1,08 (1,56)	-0,08 (2,59)	-0,53 (2,21)	1,32 (2,00)	-	1,32 (2,00)
Median	-0,95	-5,25	-1,52	-	-13,54	-13,54	-7,75	-7,82	-7,75	-0,96	-0,11	-0,78	1,18	-	1,18
Min; Max	-10,3; 4,2	-19,2; 5,9	-19,2; 5,9	-	-19,2; 6,6	-19,2; 6,6	-10,3; 3,9	-16,6; 4,3	-16,6; 4,3	-4,5; 1,6	-4,6; 5,9	-4,6; 5,9	-1,0; 4,2	-	-1,0; 4,2
<b>Monat 24 Intervall</b>															
n	19	39	58	0	11	11	2	12	14	11	16	27	6	0	6
Mean (SD)	5,29 (1,86)	5,57 (2,63)	5,48 (2,39)	-	4,04 (2,97)	4,04 (2,97)	6,35 (0,05)	5,80 (2,64)	5,88 (2,43)	5,03 (1,41)	6,45 (1,97)	5,87 (1,87)	5,42 (2,79)	-	5,42 (2,79)
Median	4,80	6,32	5,72	-	4,66	4,66	6,35	6,30	6,35	4,71	6,71	5,55	4,60	-	4,60
Min; Max	2,7; 9,9	-1,0; 10,3	-1,0; 10,3	-	-1,0; 7,2	-1,0; 7,2	6,3; 6,4	-0,2; 10,3	-0,2; 10,3	2,7; 7,9	2,9; 9,1	2,7; 9,1	2,8; 9,9	-	2,8; 9,9
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 24<sup>a</sup></b>															
n	19	39	58	0	11	11	2	12	14	11	16	27	6	0	6
Mean (SD)	-0,71 (2,22)	-6,31 (9,25)	-4,48 (8,10)	-	-18,00 (6,20)	-18,00 (6,20)	-2,07 (0,93)	-5,86 (4,87)	-5,32 (4,69)	-1,18 (2,25)	1,38 (3,18)	0,34 (3,07)	0,62 (2,00)	-	0,62 (2,00)
Median	-0,60	-4,00	-1,71	-	-15,71	-15,71	-2,07	-6,91	-5,50	-0,60	1,43	0,18	-0,19	-	-0,19
Min; Max	-5,1; 3,8	-31,1; 6,4	-31,1; 6,4	-	-31,1; 10,4	-31,1; 10,4	-2,7; 1,4	-12,0; 3,4	-12,0; 3,4	-5,1; 3,1	-3,5; 6,4	-5,1; 6,4	-1,0; 3,8	-	-1,0; 3,8
<b>Monat 30 Intervall</b>															
n	13	35	48	0	5	5	0	12	12	8	18	26	5	0	5
Mean (SD)	5,04 (1,72)	5,38 (1,75)	5,29 (1,73)	-	5,06 (1,70)	5,06 (1,70)	-	5,18 (1,70)	5,18 (1,70)	5,28 (1,25)	5,60 (1,86)	5,50 (1,68)	4,65 (2,42)	-	4,65 (2,42)
Median	4,87	5,11	5,06	-	4,71	4,71	-	5,08	5,08	5,09	5,27	5,21	3,82	-	3,82
Min; Max	1,8; 8,0	2,5; 9,3	1,8; 9,3	-	2,7; 7,2	2,7; 7,2	-	2,5; 7,8	2,5; 7,8	3,4; 6,9	2,8; 9,3	2,8; 9,3	1,8; 8,0	-	1,8; 8,0
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 30<sup>a</sup></b>															

Abbildung 23 (2)

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6* N=11			≥6 bis <24 N=22			≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6		
n	13	35	48	0	5	5	0	12	12	8	18	26	5	0	5
Mean (SD)	-0,46 (2,08)	-4,64 (7,71)	-3,51 (6,90)	-	-18,84 (5,08)	-18,84 (5,08)	-	-6,49 (4,99)	-6,49 (4,99)	-0,68 (1,73)	0,54 (2,54)	0,17 (2,36)	-0,11 (2,73)	-	-0,11 (2,73)
Median	-0,99	-1,57	-1,45	-	-17,48	-17,48	-	-7,35	-7,35	-0,66	0,45	-0,15	-1,95	-	-1,95
Min; Max	-3,3; 3,5	-25,5; 5,8	-25,5; 5,8	-	-25,5; -13,7	-25,5; -13,7	-	-13,7; 3,1	-13,7; 3,1	-3,3; 2,0	-4,0; 5,8	-4,0; 5,8	-2,3; 3,5	-	-2,3; 3,5
<b>Monat 36 Intervall</b>															
n	4	33	37	0	3	3	0	11	11	3	19	22	1	0	1
Mean (SD)	5,81 (2,15)	5,76 (1,67)	5,77 (1,69)	-	5,86 (1,80)	5,86 (1,80)	-	5,90 (2,05)	5,90 (2,05)	5,18 (2,14)	5,67 (1,50)	5,60 (1,55)	7,69 (NA)	-	7,69 (NA)
Median	6,41	5,62	5,92	-	4,92	4,92	-	5,23	5,23	6,15	5,95	5,95	7,69	-	7,69
Min; Max	2,7; 7,7	3,0; 10,0	2,7; 10,0	-	4,7; 7,9	4,7; 7,9	-	4,0; 10,0	4,0; 10,0	2,7; 6,7	3,0; 8,3	2,7; 8,3	7,7; 7,7	-	7,7; 7,7
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 36<sup>a</sup></b>															
n	4	33	37	0	3	3	0	11	11	3	19	22	1	0	1
Mean (SD)	-0,26 (2,52)	-3,26 (6,58)	-2,93 (6,32)	-	-18,92 (3,98)	-18,92 (3,98)	-	-5,66 (4,49)	-5,66 (4,49)	-0,87 (2,70)	0,60 (1,96)	0,40 (2,06)	1,57 (NA)	-	1,57 (NA)
Median	0,40	-0,62	-0,62	-	-19,91	-19,91	-	-4,34	-4,34	-0,77	0,73	0,72	1,57	-	1,57
Min; Max	-3,6; 1,8	-22,3; 4,3	-22,3; 4,3	-	-22,3; -14,5	-22,3; -14,5	-	-14,1; 0,7	-14,1; 0,7	-3,6; 1,8	-3,8; 4,3	-3,8; 4,3	1,6; 1,6	-	1,6; 1,6
<b>Monat 42 Intervall</b>															
n	0	23	23	0	0	0	0	6	6	0	17	17	0	0	0
Mean (SD)	-	5,70 (1,48)	5,70 (1,48)	-	-	-	-	5,77 (1,74)	5,77 (1,74)	-	5,68 (1,44)	5,68 (1,44)	-	-	-
Median	-	5,49	5,49	-	-	-	-	5,22	5,22	-	5,50	5,50	-	-	-
Min; Max	-	3,4; 8,5	3,4; 8,5	-	-	-	-	3,6; 7,9	3,6; 7,9	-	3,4; 8,5	3,4; 8,5	-	-	-
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 42<sup>a</sup></b>															
n	0	23	23	0	0	0	0	6	6	0	17	17	0	0	0
Mean (SD)	-	-0,68 (4,53)	-0,68 (4,53)	-	-	-	-	-4,99 (6,62)	-4,99 (6,62)	-	0,84 (2,26)	0,84 (2,26)	-	-	-
Median	-	0,39	0,39	-	-	-	-	-7,26	-7,26	-	0,81	0,81	-	-	-
Min; Max	-	-13,3; 6,7	-13,3; 6,7	-	-	-	-	-13,3; 4,0	-13,3; 4,0	-	-2,6; 6,7	-2,6; 6,7	-	-	-
<b>Monat 48 Intervall</b>															
n	0	9	9	0	0	0	0	0	0	0	9	9	0	0	0
Mean (SD)	-	5,48 (1,24)	5,48 (1,24)	-	-	-	-	-	-	-	5,48 (1,24)	5,48 (1,24)	-	-	-
Median	-	5,87	5,87	-	-	-	-	-	-	-	5,87	5,87	-	-	-
Min; Max	-	3,7; 7,4	3,7; 7,4	-	-	-	-	-	-	-	3,7; 7,4	3,7; 7,4	-	-	-

Abbildung 23 (3)

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6* N=11		≥6 bis <24 N=22		≥24 bis <60 N=34		≥60 N=6					
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 48<sup>a</sup></b>															
n	0	9	9	0	0	0	0	0	0	0	9	9	0	0	0
Mean (SD)	-	0,20 (1,97)	0,20 (1,97)	-	-	-	-	-	-	-	0,20 (1,97)	0,20 (1,97)	-	-	-
Median	-	-0,49	-0,49	-	-	-	-	-	-	-	-0,49	-0,49	-	-	-
Min; Max	-	-2,4; 4,6	-2,4; 4,6	-	-	-	-	-	-	-	-2,4; 4,6	-2,4; 4,6	-	-	-
<b>Monat 54 Intervall</b>															
n	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Mean (SD)	-	7,89 (NA)	7,89 (NA)	-	-	-	-	-	-	-	7,89 (NA)	7,89 (NA)	-	-	-
Median	-	7,89	7,89	-	-	-	-	-	-	-	7,89	7,89	-	-	-
Min; Max	-	7,9; 7,9	7,9; 7,9	-	-	-	-	-	-	-	7,9; 7,9	7,9; 7,9	-	-	-
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Monat 54<sup>a</sup></b>															
n	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Mean (SD)	-	2,68 (NA)	2,68 (NA)	-	-	-	-	-	-	-	2,68 (NA)	2,68 (NA)	-	-	-
Median	-	2,68	2,68	-	-	-	-	-	-	-	2,68	2,68	-	-	-
Min; Max	-	2,7; 2,7	2,7; 2,7	-	-	-	-	-	-	-	2,7; 2,7	2,7; 2,7	-	-	-

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].

\*Ab dem 4. Monat in Behandlung.

<sup>a</sup>Die Veränderung gegenüber Baseline basiert auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline war definiert als die letzte Messung vor Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament.

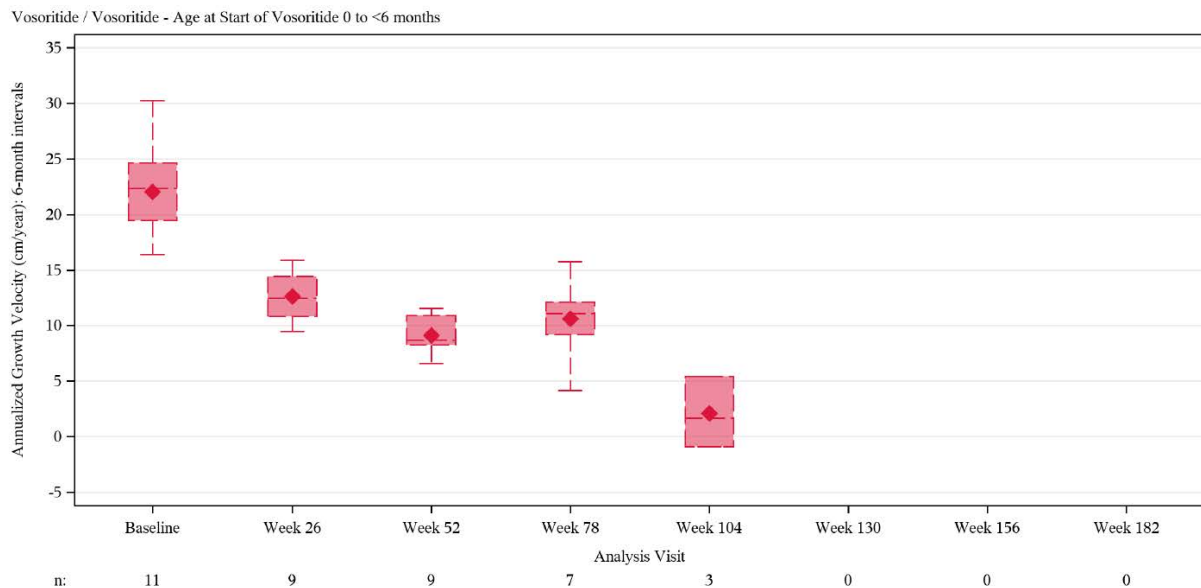
Bei Probanden, die zu Beginn der Behandlung mit Vosoritid 0 bis <6 Monate alt waren, ist die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit an Baseline definiert als [(Größe an Baseline - letzte Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1)/(Datum der Baseline-Bewertung - Datum der letzten Größenmessung mindestens 3 Monate vor Tag 1)] x 365,25. Bei allen anderen Probanden wird stattdessen die Körpergröße 6 Monate vor Tag 1 der Behandlung mit Vosoritid verwendet.

Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit bei jedem Besuch wird über den vorangegangenen 6-Monats-Zeitraum abgeleitet. Zum Beispiel: jährliche Wachstumsgeschwindigkeit Woche 26 bis Woche 52 = [(Höhe bei Besuch in Woche 52 - Höhe bei Besuch in Woche 26)/(Datum des Besuchs in Woche 52 - Datum des Besuchs in Woche 26)] x 365,25.

Bei Probanden im Alter von < 24 Monaten hat die Körperlänge Vorrang vor der Stehhöhe. Im ersten Jahr der Behandlung, bei Probanden, die zu Beginn der Behandlung < 24 Monate und in Woche 52 ≥ 24 Monate alt sind, hat die Körperlänge das ganze Jahr über Vorrang.

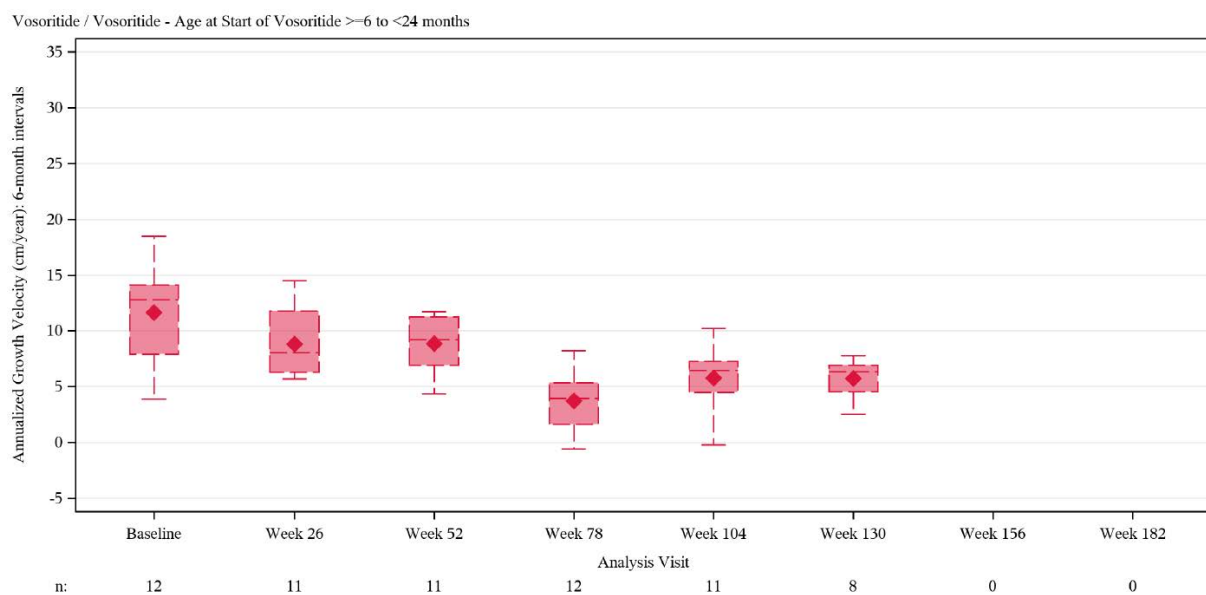
Quelle: BMN 111-208\_Zusätzliche Zusammenfassung der Resultate, Tabelle 5.3 (Ursprung Efficacy Update Report, Datenschnitt 19. Dezember 2022)

Abbildung 23 (4)



Boxränder: 25. und 75. Perzentil; Mittellinie: Median; Raute: Mittelwert; Whisker: 2,5. und 97,5. Perzentil

Abbildung 24: Box-Plot der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (6 Monatsintervall) für Patientinnen und Patienten 0 bis  $< 6$  Monate (inkl. Sentinels), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten.  
Datenschnitt: 26.01.2022



Boxränder: 25. und 75. Perzentil; Mittellinie: Median; Raute: Mittelwert; Whisker: 2,5. und 97,5. Perzentil

Abbildung 25: Box-Plot der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (6 Monatsintervall) für Patientinnen und Patienten  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate (inkl. Sentinels), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten.  
Datenschnitt: 26.01.2022



**Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment****Studie BMN 111-208**

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Verhältnis von Ober- zu Unterkörpersegment der Studie BMN 111-208 – Alle Behandelten (FAS) – RCT

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6 N=11			$\geq 6$ bis <24 N=22			$\geq 24$ bis <60 N=34			$\geq 60$ N=6		
	Plc/ Vos (N=31)	Vos/ Vos (N=42)	Insgesamt (N=73)	Plc/ Vos (N=0)	Vos/ Vos (N=11)	Insgesamt (N=11)	Plc/ Vos (N=10)	Vos/ Vos (N=12)	Insgesamt (N=22)	Plc/ Vos (N=15)	Vos/ Vos (N=19)	Insgesamt (N=34)	Plc/ Vos (N=6)	Vos/ Vos (N=0)	Insgesamt (N=6)
<b>Baseline</b>															
n	31	42	73	0	11	11	10	12	22	15	19	34	6	0	6
Mean (SD)	2,36 (0,29)	2,60 (0,42)	2,49 (0,38)	-	3,03 (0,45)	3,03 (0,45)	2,62 (0,20)	2,62 (0,27)	2,62 (0,24)	2,28 (0,24)	2,33 (0,21)	2,31 (0,22)	2,11 (0,18)	-	2,11 (0,18)
Median	2,36	2,53	2,45	-	3,07	3,07	2,66	2,58	2,59	2,26	2,36	2,32	2,15	-	2,15
Min; Max	1,7; 2,9	1,9; 4,0	1,7; 4,0	-	2,5; 4,0	2,5; 4,0	2,4; 2,9	2,3; 3,1	2,3; 3,1	1,7; 2,7	1,9; 2,7	1,7; 2,7	1,9; 2,3	-	1,9; 2,3
<b>Woche 26</b>															
n	27	39	66	0	9	9	10	11	21	12	19	31	5	0	5
Mean (SD)	2,35 (0,25)	2,45 (0,34)	2,41 (0,31)	-	2,82 (0,32)	2,82 (0,32)	2,54 (0,22)	2,47 (0,21)	2,50 (0,21)	2,30 (0,15)	2,26 (0,25)	2,27 (0,22)	2,05 (0,13)	-	2,05 (0,13)
Median	2,30	2,48	2,39	-	2,71	2,71	2,55	2,53	2,53	2,30	2,21	2,28	2,09	-	2,09
Min; Max	1,9; 3,0	1,9; 3,4	1,9; 3,4	-	2,4; 3,4	2,4; 3,4	2,2; 3,0	2,2; 2,7	2,2; 3,0	2,1; 2,6	1,9; 2,8	1,9; 2,8	1,9; 2,2	-	1,9; 2,2
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 26<sup>a</sup></b>															
n	27	39	66	0	9	9	10	11	21	12	19	31	5	0	5
Mean (SD)	-0,04 (0,17)	-0,12 (0,22)	-0,09 (0,20)	-	-0,22 (0,37)	-0,22 (0,37)	-0,08 (0,18)	-0,12 (0,14)	-0,10 (0,16)	0,01 (0,19)	-0,07 (0,15)	-0,04 (0,17)	-0,10 (0,07)	-	-0,10 (0,07)
Median	-0,06	-0,11	-0,08	-	-0,25	-0,25	-0,11	-0,09	-0,09	0,03	-0,11	-0,06	-0,10	-	-0,10
Min; Max	-0,4; 0,4	-0,7; 0,3	-0,7; 0,4	-	-0,7; 0,3	-0,7; 0,3	-0,4; 0,2	-0,4; 0,1	-0,4; 0,2	-0,4; 0,4	-0,3; 0,3	-0,4; 0,4	-0,2; 0,0	-	-0,2; 0,0
<b>Woche 52</b>															
n	30	42	72	0	11	11	9	12	21	15	19	34	6	0	6
Mean (SD)	2,27 (0,23)	2,38 (0,27)	2,34 (0,26)	-	2,65 (0,17)	2,65 (0,17)	2,46 (0,26)	2,41 (0,19)	2,43 (0,22)	2,24 (0,14)	2,21 (0,22)	2,22 (0,19)	2,09 (0,17)	-	2,09 (0,17)
Median	2,23	2,41	2,35	-	2,67	2,67	2,43	2,40	2,41	2,21	2,21	2,21	2,10	-	2,10
Min; Max	1,9; 2,9	1,7; 2,9	1,7; 2,9	-	2,4; 2,9	2,4; 2,9	2,1; 2,9	2,1; 2,7	2,1; 2,9	2,0; 2,5	1,7; 2,5	1,7; 2,5	1,9; 2,3	-	1,9; 2,3
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 52<sup>a</sup></b>															
n	30	42	72	0	11	11	9	12	21	15	19	34	6	0	6
Mean (SD)	-0,08 (0,18)	-0,21 (0,29)	-0,16 (0,25)	-	-0,38 (0,38)	-0,38 (0,38)	-0,19 (0,18)	-0,22 (0,26)	-0,21 (0,22)	-0,04 (0,18)	-0,11 (0,20)	-0,08 (0,20)	-0,02 (0,10)	-	-0,02 (0,10)

Abbildung 26 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen 206/208 zum ergänzend dargestellten Endpunkt Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment. Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208 Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben. Datenschnitt: 19.12.2022 (mehrsseitige Abbildung)

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6 N=11		≥6 bis <24 N=22		≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6				
Median	-0,08	-0,13	-0,11	-	-0,38	-0,38	-0,28	-0,15	-0,19	-0,06	-0,12	-0,09	0,00	-	0,00
Min; Max	-0,5; 0,3	-1,1; 0,3	-1,1; 0,3	-	-1,1; 0,2	-1,1; 0,2	-0,4; 0,1	-0,7; 0,1	-0,7; 0,1	-0,5; 0,3	-0,7; 0,3	-0,7; 0,3	-0,2; 0,1	-	-0,2; 0,1
<b>Woche 78</b>															
n	23	40	63	0	11	11	3	12	15	14	17	31	6	0	6
Mean (SD)	2,16 (0,22)	2,36 (0,29)	2,29 (0,28)	-	2,55 (0,18)	2,55 (0,18)	2,35 (0,02)	2,50 (0,30)	2,47 (0,27)	2,17 (0,20)	2,15 (0,19)	2,16 (0,19)	2,03 (0,25)	-	2,03 (0,25)
Median	2,15	2,39	2,31	-	2,48	2,48	2,34	2,42	2,40	2,14	2,13	2,14	1,99	-	1,99
Min; Max	1,7; 2,5	1,8; 3,1	1,7; 3,1	-	2,3; 2,9	2,3; 2,9	2,3; 2,4	2,1; 3,1	2,1; 3,1	1,9; 2,5	1,8; 2,4	1,8; 2,5	1,7; 2,3	-	1,7; 2,3
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 78<sup>a</sup></b>															
n	23	40	63	0	11	11	3	12	15	14	17	31	6	0	6
Mean (SD)	-0,11 (0,16)	-0,25 (0,33)	-0,20 (0,28)	-	-0,48 (0,47)	-0,48 (0,47)	-0,21 (0,24)	-0,13 (0,26)	-0,14 (0,25)	-0,10 (0,16)	-0,19 (0,15)	-0,15 (0,16)	-0,08 (0,13)	-	-0,08 (0,13)
Median	-0,14	-0,18	-0,16	-	-0,27	-0,27	-0,18	-0,16	-0,16	-0,15	-0,17	-0,16	-0,05	-	-0,05
Min; Max	-0,5; 0,3	-1,4; 0,3	-1,4; 0,3	-	-1,4; 0,2	-1,4; 0,2	-0,5; 0,0	-0,6; 0,3	-0,6; 0,3	-0,3; 0,3	-0,6; 0,0	-0,6; 0,3	-0,2; 0,1	-	-0,2; 0,1
<b>Woche 104</b>															
n	19	41	60	0	11	11	2	12	14	12	18	30	5	0	5
Mean (SD)	2,10 (0,14)	2,23 (0,21)	2,19 (0,20)	-	2,32 (0,25)	2,32 (0,25)	2,09 (0,27)	2,28 (0,16)	2,26 (0,18)	2,12 (0,11)	2,15 (0,20)	2,14 (0,16)	2,04 (0,18)	-	2,04 (0,18)
Median	2,10	2,28	2,21	-	2,41	2,41	2,09	2,28	2,25	2,11	2,15	2,12	1,99	-	1,99
Min; Max	1,8; 2,3	1,7; 2,5	1,7; 2,5	-	1,7; 2,5	1,7; 2,5	1,9; 2,3	2,1; 2,5	1,9; 2,5	1,9; 2,3	1,9; 2,4	1,9; 2,4	1,8; 2,2	-	1,8; 2,2
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 104<sup>a</sup></b>															
n	19	41	60	0	11	11	2	12	14	12	18	30	5	0	5
Mean (SD)	-0,17 (0,20)	-0,38 (0,39)	-0,31 (0,35)	-	-0,72 (0,59)	-0,72 (0,59)	-0,49 (0,05)	-0,34 (0,18)	-0,36 (0,18)	-0,14 (0,20)	-0,20 (0,16)	-0,18 (0,18)	-0,11 (0,09)	-	-0,11 (0,09)
Median	-0,10	-0,27	-0,24	-	-0,58	-0,58	-0,49	-0,29	-0,33	-0,09	-0,23	-0,17	-0,06	-	-0,06
Min; Max	-0,5; 0,3	-1,9; 0,3	-1,9; 0,3	-	-1,9; -0,2	-1,9; -0,2	-0,5; -0,5	-0,7; -0,1	-0,7; -0,1	-0,5; 0,3	-0,5; 0,3	-0,5; 0,3	-0,3; -0,1	-	-0,3; -0,1
<b>Woche 130</b>															
n	13	36	49	0	5	5	0	12	12	8	19	27	5	0	5
Mean (SD)	2,00 (0,16)	2,20 (0,25)	2,15 (0,25)	-	2,44 (0,17)	2,44 (0,17)	-	2,31 (0,29)	2,31 (0,29)	2,03 (0,16)	2,07 (0,15)	2,06 (0,15)	1,96 (0,17)	-	1,96 (0,17)
Median	2,05	2,21	2,14	-	2,39	2,39	-	2,24	2,24	2,07	2,04	2,06	1,95	-	1,95
Min; Max	1,8; 2,3	1,8; 3,1	1,8; 3,1	-	2,3; 2,7	2,3; 2,7	-	2,0; 3,1	2,0; 3,1	1,8; 2,3	1,8; 2,3	1,8; 2,3	1,8; 2,2	-	1,8; 2,2
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 130<sup>a</sup></b>															
n	13	36	49	0	5	5	0	12	12	8	19	27	5	0	5

Abbildung 26 (2)



	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6 N=11			≥6 bis <24 N=22			≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6		
Mean (SD)	-0,15 (0,15)	-0,31 (0,22)	-0,27 (0,21)	-	-0,54 (0,30)	-0,54 (0,30)	-	-0,31 (0,25)	-0,31 (0,25)	-0,17 (0,17)	-0,25 (0,12)	-0,23 (0,14)	-0,11 (0,13)	-	-0,11 (0,13)
Median	-0,13	-0,28	-0,27	-	-0,55	-0,55	-	-0,32	-0,32	-0,16	-0,27	-0,25	-0,09	-	-0,09
Min; Max	-0,4; 0,1	-1,0; 0,3	-1,0; 0,3	-	-1,0; -0,2	-1,0; -0,2	-	-0,7; 0,3	-0,7; 0,3	-0,4; 0,1	-0,5; 0,0	-0,5; 0,1	-0,3; 0,0	-	-0,3; 0,0
<b>Woche 156</b>															
n	4	33	37	0	3	3	0	11	11	3	19	22	1	0	1
Mean (SD)	1,95 (0,29)	2,10 (0,16)	2,09 (0,18)	-	2,32 (0,12)	2,32 (0,12)	-	2,14 (0,17)	2,14 (0,17)	2,08 (0,17)	2,05 (0,13)	2,05 (0,13)	1,57 (NA)	-	1,57 (NA)
Median	2,00	2,10	2,10	-	2,29	2,29	-	2,18	2,18	2,12	2,07	2,07	1,57	-	1,57
Min; Max	1,6; 2,2	1,8; 2,5	1,6; 2,5	-	2,2; 2,5	2,2; 2,5	-	1,8; 2,4	1,8; 2,4	1,9; 2,2	1,8; 2,3	1,8; 2,3	1,6; 1,6	-	1,6; 1,6
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 156<sup>a</sup></b>															
n	4	33	37	0	3	3	0	11	11	3	19	22	1	0	1
Mean (SD)	-0,28 (0,04)	-0,38 (0,25)	-0,37 (0,24)	-	-0,79 (0,37)	-0,79 (0,37)	-	-0,43 (0,23)	-0,43 (0,23)	-0,28 (0,04)	-0,28 (0,17)	-0,28 (0,16)	-0,31 (NA)	-	-0,31 (NA)
Median	-0,28	-0,36	-0,34	-	-0,84	-0,84	-	-0,37	-0,37	-0,26	-0,30	-0,30	-0,31	-	-0,31
Min; Max	-0,3; -0,2	-1,1; 0,1	-1,1; 0,1	-	-1,1; -0,4	-1,1; -0,4	-	-0,8; -0,1	-0,8; -0,1	-0,3; -0,2	-0,6; 0,1	-0,6; 0,1	-0,3; -0,3	-	-0,3; -0,3
<b>Woche 182</b>															
n	0	23	23	0	0	0	0	6	6	0	17	17	0	0	0
Mean (SD)	-	2,07 (0,30)	2,07 (0,30)	-	-	-	-	2,11 (0,20)	2,11 (0,20)	-	2,06 (0,34)	2,06 (0,34)	-	-	-
Median	-	2,03	2,03	-	-	-	-	2,10	2,10	-	2,03	2,03	-	-	-
Min; Max	-	1,7; 3,3	1,7; 3,3	-	-	-	-	1,8; 2,4	1,8; 2,4	-	1,7; 3,3	1,7; 3,3	-	-	-
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 182<sup>a</sup></b>															
n	0	23	23	0	0	0	0	6	6	0	17	17	0	0	0
Mean (SD)	-	-0,30 (0,26)	-0,30 (0,26)	-	-	-	-	-0,44 (0,20)	-0,44 (0,20)	-	-0,25 (0,27)	-0,25 (0,27)	-	-	-
Median	-	-0,33	-0,33	-	-	-	-	-0,49	-0,49	-	-0,31	-0,31	-	-	-
Min; Max	-	-0,7; 0,7	-0,7; 0,7	-	-	-	-	-0,7; -0,2	-0,7; -0,2	-	-0,5; 0,7	-0,5; 0,7	-	-	-
<b>Woche 208</b>															
n	0	9	9	0	0	0	0	0	0	0	9	9	0	0	0
Mean (SD)	-	1,93 (0,11)	1,93 (0,11)	-	-	-	-	-	-	-	1,93 (0,11)	1,93 (0,11)	-	-	-
Median	-	1,89	1,89	-	-	-	-	-	-	-	1,89	1,89	-	-	-
Min; Max	-	1,8; 2,2	1,8; 2,2	-	-	-	-	-	-	-	1,8; 2,2	1,8; 2,2	-	-	-
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 208<sup>a</sup></b>															

Abbildung 26 (3)

	Insgesamt			Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)											
				0 bis <6 N=11			≥6 bis <24 N=22			≥24 bis <60 N=34			≥60 N=6		
n	0	9	9	0	0	0	0	0	0	0	9	9	0	0	0
Mean (SD)	-	-0,30 (0,15)	-0,30 (0,15)	-	-	-	-	-	-	-	-0,30 (0,15)	-0,30 (0,15)	-	-	-
Median	-	-0,35	-0,35	-	-	-	-	-	-	-	-0,35	-0,35	-	-	-
Min; Max	-	-0,5; 0,0	-0,5; 0,0	-	-	-	-	-	-	-	-0,5; 0,0	-0,5; 0,0	-	-	-
<b>Woche 234</b>															
n	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Mean (SD)	-	1,79 (NA)	1,79 (NA)	-	-	-	-	-	-	-	1,79 (NA)	1,79 (NA)	-	-	-
Median	-	1,79	1,79	-	-	-	-	-	-	-	1,79	1,79	-	-	-
Min; Max	-	1,8; 1,8	1,8; 1,8	-	-	-	-	-	-	-	1,8; 1,8	1,8; 1,8	-	-	-
<b>Veränderung im Vergleich zu Baseline bis Woche 234<sup>a</sup></b>															
n	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Mean (SD)	-	-0,07 (NA)	-0,07 (NA)	-	-	-	-	-	-	-	-0,07 (NA)	-0,07 (NA)	-	-	-
Median	-	-0,07	-0,07	-	-	-	-	-	-	-	-0,07	-0,07	-	-	-
Min; Max	-	-0,1; -0,1	-0,1; -0,1	-	-	-	-	-	-	-	-0,1; -0,1	-0,1; -0,1	-	-	-

FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; Max, Maximum; Min, Minimum; NA, nicht anwendbar; SD, Standardabweichung [standard deviation].  
<sup>a</sup>Ab dem 4. Monat in Behandlung.  
<sup>a</sup>Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline war definiert als die letzte Messung vor Beginn der Behandlung mit dem aktiven Studienmedikament.  
 Bei Probanden im Alter von <24 Monaten haben die Körperlänge und die Scheitel-Steiß-Länge Vorrang vor der Stehhöhe und der Sitzhöhe. Im ersten Jahr der Behandlung haben bei Probanden, die zu Beginn der Behandlung <24 Monate und in Woche 52 ≥24 Monate alt sind, die Körperlänge und die Länge zwischen Scheitel und Steiß das ganze Jahr über Vorrang.  
 Quelle: BMN 111-208 Zusätzliche Zusammenfassung der Resultate, Tabelle 5.4 (Ursprung Efficacy Update Report, Datenschnitt 19. Dezember 2022)

Abbildung 26 (4)

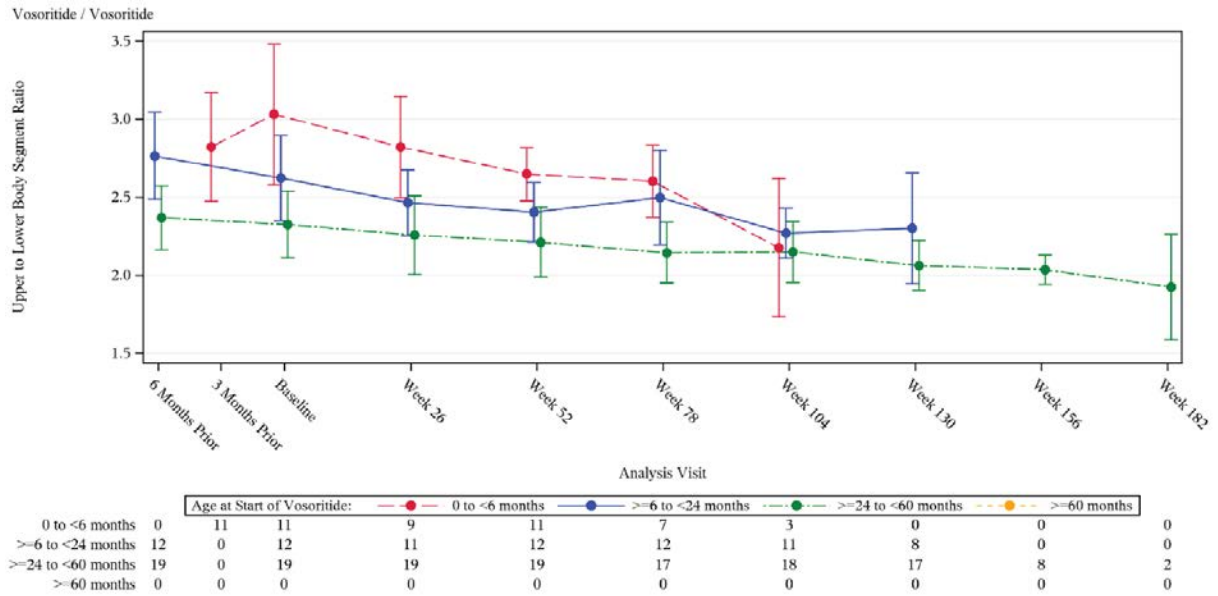


Abbildung 27: Verlaufskurven des mittleren Verhältnisses von Ober- zu Unterkörpersegment (± Standardabweichung), kombinierte Darstellung der Studien 206/208 für Patientinnen und Patienten, die in beiden Studien Vosoritid erhielten. Datenschnitt: 26.01.2022

## Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

### Studie BMN 111-208

Bei den folgenden Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich hierbei um Daten eines früheren Datenschnitts (26. Januar 2022) handelt.

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten der Studie BMN 111-208 – Weitere Untersuchungen

Studie BMN 111-208	Alter an Tag 1 von Vosoritid (Monate)			
	0 bis <6 N=11	$\geq 6$ bis <24 N=22	$\geq 24$ bis <60* N=34	$\geq 60^*$ N=6
<b>Verhältnis der Oberarmlänge zur Unterarmlänge</b>				
<b>Baseline</b>				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	1,04 (0,07)	1,06 (0,09)	1,10 (0,08)	1,09 (0,17)
Median	1,04	1,06	1,08	1,03
25. und 75. Perzentil	1,01: 1,05	1,01: 1,11	1,05: 1,12	1,01: 1,11
Min; Max	0,9: 1,2	0,9: 1,2	1,0: 1,4	1,0: 1,4
<b>Woche 26</b>				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	1,06 (0,13)	1,06 (0,09)	1,08 (0,10)	1,04 (0,05)
Median	1,04	1,03	1,07	1,04
25. und 75. Perzentil	0,97: 1,12	1,02: 1,12	1,02: 1,15	1,01: 1,07
Min; Max	0,9: 1,3	0,9: 1,2	0,9: 1,3	1,0: 1,1
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 26<sup>a</sup></b>				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	0,02 (0,09)	-0,01 (0,09)	-0,02 (0,11)	-0,05 (0,22)
Median	0,05	-0,01	-0,01	0,00

Abbildung 28 (1): Ergebnistabelle der vom pU vorgelegten deskriptiven Auswertungen 206/208 zum ergänzend dargestellten Endpunkt Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten. Die vos/vos-Arme (Kinder, die in der Studie 206 und BMN 111-208 Vosoritid erhielten) der jeweiligen Kohorte sind in grün hervorgehoben, für die Altersklasse  $\geq 6$  bis  $< 24$  Monate legt der pU in Modul 4 A keine separate Auswertung des vos/vos-Arms vor. Datenschnitt: 26.01.2022 (mehrsseitige Abbildung)

25. und 75. Perzentil	-0,04: 0,08	-0,04: 0,01	-0,07: 0,04	-0,04: 0,06
Min; Max	-0,2: 0,1	-0,2: 0,2	-0,3: 0,2	-0,4: 0,2
<b>Woche 52</b>				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	1,03 (0,09)	1,06 (0,09)	1,06 (0,11)	1,06 (0,07)
Median	1,01	1,06	1,04	1,05
25. und 75. Perzentil	0,94: 1,10	1,00: 1,13	1,01: 1,10	1,00: 1,08
Min; Max	0,9: 1,2	0,9: 1,2	0,9: 1,4	1,0: 1,2
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 52*</b>				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	-0,01 (0,12)	0,02 (0,09)	-0,05 (0,14)	-0,03 (0,19)
Median	0,02	0,01	-0,03	0,04
25. und 75. Perzentil	-0,11: 0,06	-0,04: 0,07	-0,10: 0,01	0,00: 0,07
Min; Max	-0,2: 0,2	-0,1: 0,2	-0,4: 0,3	-0,4: 0,1
<b>Woche 78</b>				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	1,12 (0,09)	1,03 (0,10)	1,08 (0,09)	1,09 (0,08)
Median	1,09	1,03	1,09	1,08
25. und 75. Perzentil	1,07: 1,17	0,98: 1,06	0,99: 1,16	1,07: 1,15
Min; Max	1,0: 1,3	0,8: 1,2	0,9: 1,3	1,0: 1,2
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 78*</b>				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	0,11 (0,08)	-0,04 (0,12)	-0,02 (0,09)	-0,02 (0,14)
Median	0,10	-0,07	-0,01	0,03
25. und 75. Perzentil	0,03: 0,18	-0,11: 0,02	-0,08: 0,04	0,01: 0,06
Min; Max	0,0: 0,2	-0,2: 0,2	-0,2: 0,2	-0,3: 0,1
<b>Woche 104</b>				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	0,93 (0,08)	1,07 (0,08)	1,09 (0,11)	NA (NA)
Median	0,91	1,06	1,09	NA
25. und 75. Perzentil	0,85: 1,02	1,01: 1,12	1,00: 1,17	NA; NA
Min; Max	0,8: 1,0	1,0: 1,3	0,8: 1,3	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 104*</b>				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	-0,06 (0,11)	0,00 (0,11)	0,00 (0,10)	NA (NA)
Median	0,00	-0,02	0,00	NA
25. und 75. Perzentil	-0,19: 0,02	-0,07: 0,04	-0,05: 0,04	NA; NA
Min; Max	-0,2: 0,0	-0,1: 0,2	-0,3: 0,2	NA; NA
<b>Woche 130</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	1,07 (0,08)	1,09 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	1,05	1,08	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	1,03: 1,14	1,03: 1,17	NA; NA

Abbildung 28 (2)

Min; Max	NA; NA	1,0; 1,2	1,0; 1,2	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 130*</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0,03 (0,08)	0,00 (0,09)	NA (NA)
Median	NA	0,01	0,02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0,10; 0,02	-0,07; 0,06	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0,1; 0,0	-0,2; 0,1	NA; NA
<b>Woche 156</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1,10 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	NA	1,10	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1,04; 1,17	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1,0; 1,2	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 156*</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,03 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,04	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0,04; 0,08	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-0,1; 0,1	NA; NA
<b>Woche 182</b>				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1,18 (0,06)	NA (NA)
Median	NA	NA	1,18	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1,13; 1,22	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1,1; 1,2	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 182*</b>				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,10 (0,07)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,10	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,05; 0,15	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,1; 0,1	NA; NA
<b>Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Ferslänge<sup>d</sup></b>				
<b>Baseline</b>				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	0,74 (0,08)	0,64 (0,06)	0,63 (0,07)	0,63 (0,06)
Median	0,73	0,64	0,64	0,62
25. und 75. Perzentil	0,68; 0,82	0,60; 0,67	0,61; 0,67	0,61; 0,66
Min; Max	0,6; 0,8	0,5; 0,8	0,4; 0,8	0,5; 0,7
<b>Woche 26</b>				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	0,66 (0,07)	0,64 (0,11)	0,64 (0,05)	0,66 (0,04)
Median	0,67	0,65	0,65	0,66
25. und 75. Perzentil	0,62; 0,72	0,59; 0,73	0,61; 0,67	0,63; 0,67

Abbildung 28 (3)



Min; Max	0,5: 0,7	0,4: 0,8	0,5: 0,7	0,6: 0,7
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 26*</b>				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	-0,05 (0,11)	-0,01 (0,08)	0,01 (0,06)	0,02 (0,08)
Median	-0,04	0,01	0,01	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,09: 0,03	-0,03: 0,05	-0,03: 0,04	0,00: 0,06
Min; Max	-0,3: 0,1	-0,2: 0,1	-0,1: 0,2	-0,1: 0,1
<b>Woche 52</b>				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	0,71 (0,12)	0,62 (0,08)	0,64 (0,06)	0,65 (0,04)
Median	0,71	0,63	0,64	0,65
25. und 75. Perzentil	0,60: 0,78	0,60: 0,68	0,62: 0,68	0,62: 0,67
Min; Max	0,6: 1,0	0,4: 0,7	0,5: 0,7	0,6: 0,7
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 52*</b>				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	-0,02 (0,11)	-0,03 (0,09)	0,01 (0,06)	0,02 (0,05)
Median	-0,01	-0,02	0,01	0,03
25. und 75. Perzentil	-0,12: 0,10	-0,11: 0,04	-0,01: 0,04	-0,03: 0,06
Min; Max	-0,2: 0,1	-0,2: 0,1	-0,2: 0,2	-0,1: 0,1
<b>Woche 78</b>				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	0,66 (0,06)	0,63 (0,06)	0,64 (0,06)	0,62 (0,04)
Median	0,65	0,64	0,64	0,60
25. und 75. Perzentil	0,62: 0,69	0,58: 0,69	0,61: 0,67	0,60: 0,62
Min; Max	0,6: 0,8	0,5: 0,7	0,5: 0,8	0,6: 0,7
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 78*</b>				
n	6	12	26	5
Mean (SD)	-0,07 (0,07)	-0,03 (0,07)	0,01 (0,07)	0,00 (0,08)
Median	-0,07	-0,02	0,00	0,00
25. und 75. Perzentil	-0,10: -0,05	-0,06: 0,02	-0,02: 0,04	-0,01: 0,06
Min; Max	-0,2: 0,0	-0,2: 0,1	-0,2: 0,1	-0,1: 0,1
<b>Woche 104</b>				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	0,65 (0,07)	0,63 (0,07)	0,64 (0,03)	NA (NA)
Median	0,68	0,65	0,64	NA
25. und 75. Perzentil	0,57: 0,70	0,60: 0,68	0,62: 0,65	NA; NA
Min; Max	0,6: 0,7	0,5: 0,7	0,6: 0,7	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 104*</b>				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	-0,10 (0,16)	-0,02 (0,09)	0,00 (0,07)	NA (NA)
Median	-0,02	-0,02	0,01	NA
25. und 75. Perzentil	-0,28: 0,00	-0,07: 0,04	-0,01: 0,03	NA; NA
Min; Max	-0,3: 0,0	-0,2: 0,2	-0,1: 0,2	NA; NA

Abbildung 28 (4)

<b>Woche 130</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	0,60 (0,08)	0,63 (0,04)	NA (NA)
Median	NA	0,61	0,63	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0,60; 0,63	0,62; 0,64	NA; NA
Min; Max	NA; NA	0,5; 0,7	0,5; 0,7	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 130*</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0,03 (0,12)	0,00 (0,09)	NA (NA)
Median	NA	-0,04	0,00	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0,05; -0,01	-0,04; 0,07	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0,2; 0,2	-0,2; 0,2	NA; NA
<b>Woche 156</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,64 (0,05)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,65	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,63; 0,67	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,5; 0,7	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 156*</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,05 (0,06)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,03	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,01; 0,08	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,0; 0,2	NA; NA
<b>Woche 182</b>				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,64 (0,01)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,64	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,63; 0,65	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,6; 0,6	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 182*</b>				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0,03 (0,03)	NA (NA)
Median	NA	NA	0,03	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0,00; 0,05	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0,0; 0,1	NA; NA
<b>Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge (Tibia)*</b>				
<b>Baseline</b>				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	1,07 (0,12)	1,05 (0,11)	1,03 (0,15)	1,02 (0,09)
Median	1,07	1,04	1,01	1,02
25. und 75. Perzentil	0,98; 1,17	1,00; 1,10	0,94; 1,08	0,94; 1,08
Min; Max	0,9; 1,3	0,8; 1,3	0,7; 1,4	0,9; 1,2

Abbildung 28 (5)



<b>Woche 26</b>				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	0.99 (0.14)	1.02 (0.20)	1.07 (0.12)	1.12 (0.16)
Median	1.04	1.04	1.03	1.08
25. und 75. Perzentil	0.89: 1.08	0.96: 1.10	0.98: 1.18	1.05: 1.11
Min; Max	0.7: 1.1	0.6: 1.3	0.9: 1.4	0.9: 1.4
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 26*</b>				
n	8	15	31	5
Mean (SD)	-0.09 (0.23)	-0.05 (0.15)	0.03 (0.14)	0.10 (0.20)
Median	-0.03	0.02	0.01	0.00
25. und 75. Perzentil	-0.25: 0.09	-0.21: 0.08	-0.04: 0.14	0.00: 0.19
Min; Max	-0.5: 0.2	-0.3: 0.1	-0.2: 0.3	-0.1: 0.4
<b>Woche 52</b>				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	1.11 (0.19)	0.99 (0.11)	1.03 (0.10)	1.09 (0.12)
Median	1.08	1.03	1.02	1.14
25. und 75. Perzentil	0.99: 1.34	0.96: 1.04	0.97: 1.09	0.97: 1.17
Min; Max	0.9: 1.4	0.7: 1.1	0.8: 1.3	0.9: 1.2
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 52*</b>				
n	11	12	32	6
Mean (SD)	0.04 (0.22)	-0.08 (0.10)	0.00 (0.15)	0.06 (0.08)
Median	0.04	-0.08	-0.01	0.05
25. und 75. Perzentil	-0.13: 0.21	-0.12: -0.05	-0.05: 0.07	-0.02: 0.14
Min; Max	-0.3: 0.4	-0.3: 0.1	-0.4: 0.3	0.0: 0.2
<b>Woche 78</b>				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	1.02 (0.08)	1.05 (0.06)	1.04 (0.11)	1.05 (0.09)
Median	1.00	1.04	1.02	1.07
25. und 75. Perzentil	0.95: 1.06	0.99: 1.10	0.98: 1.09	0.95: 1.11
Min; Max	0.9: 1.1	1.0: 1.2	0.9: 1.4	0.9: 1.1
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 78*</b>				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	-0.03 (0.11)	-0.07 (0.09)	0.01 (0.20)	0.03 (0.16)
Median	0.00	-0.10	-0.03	0.06
25. und 75. Perzentil	-0.09: 0.06	-0.14: -0.01	-0.05: 0.12	0.01: 0.15
Min; Max	-0.2: 0.1	-0.2: 0.1	-0.4: 0.4	-0.2: 0.2
<b>Woche 104</b>				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	1.07 (0.16)	1.00 (0.09)	1.00 (0.06)	NA (NA)
Median	1.08	1.00	0.99	NA
25. und 75. Perzentil	0.91: 1.23	0.93: 1.08	0.98: 1.05	NA; NA
Min; Max	0.9: 1.2	0.8: 1.1	0.9: 1.1	NA; NA

Abbildung 28 (6)

<b>Veränderung von Baseline zu Woche 104*</b>				
n	3	11	21	0
Mean (SD)	0.04 (0.15)	-0.10 (0.11)	-0.02 (0.17)	NA (NA)
Median	0.09	-0.08	0.00	NA
25. und 75. Perzentil	-0.12: 0.16	-0.22: -0.03	-0.06: 0.06	NA; NA
Min; Max	-0.1: 0.2	-0.3: 0.1	-0.5: 0.3	NA; NA
<b>Woche 130</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	0.97 (0.09)	1.00 (0.09)	NA (NA)
Median	NA	0.97	1.00	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0.89: 1.02	0.99: 1.07	NA; NA
Min; Max	NA; NA	0.9: 1.1	0.8: 1.2	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 130*</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0.09 (0.08)	-0.02 (0.17)	NA (NA)
Median	NA	-0.07	0.01	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0.15: -0.04	-0.10: 0.10	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0.2: 0.0	-0.4: 0.2	NA; NA
<b>Woche 156</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1.01 (0.08)	NA (NA)
Median	NA	NA	1.03	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.97: 1.06	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.8: 1.1	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 156*</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.04 (0.09)	NA (NA)
Median	NA	NA	0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0.03: 0.11	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	-0.1: 0.2	NA; NA
<b>Woche 182</b>				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	1.07 (0.05)	NA (NA)
Median	NA	NA	1.07	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	1.03: 1.11	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	1.0: 1.1	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 182*</b>				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.06 (0.03)	NA (NA)
Median	NA	NA	0.06	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.04: 0.08	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.0: 0.1	NA; NA

Abbildung 28 (7)

Verhältnis von Armspannweite zu Stehhöhe <sup>f</sup>				
<b>Baseline</b>				
n	11	22	34	6
Mean (SD)	0.88 (0.02)	0.88 (0.02)	0.88 (0.04)	0.88 (0.03)
Median	0.88	0.88	0.88	0.86
25. und 75. Perzentil	0.86: 0.90	0.86: 0.89	0.87: 0.91	0.85: 0.90
Min; Max	0.8: 0.9	0.8: 0.9	0.7: 0.9	0.9: 0.9
<b>Woche 26</b>				
n	8	14	30	5
Mean (SD)	0.87 (0.02)	0.88 (0.02)	0.88 (0.03)	0.86 (0.02)
Median	0.87	0.88	0.89	0.86
25. und 75. Perzentil	0.85: 0.89	0.87: 0.90	0.86: 0.91	0.85: 0.86
Min; Max	0.9: 0.9	0.8: 0.9	0.8: 0.9	0.8: 0.9
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 26<sup>a</sup></b>				
n	8	14	30	5
Mean (SD)	-0.01 (0.02)	-0.01 (0.02)	0.00 (0.04)	0.00 (0.00)
Median	0.00	0.00	-0.01	0.00
25. und 75. Perzentil	-0.02: 0.00	-0.02: 0.01	-0.02: 0.01	-0.01: 0.00
Min; Max	0.0: 0.0	0.0: 0.0	0.0: 0.2	0.0: 0.0
<b>Woche 52</b>				
n	11	12	33	5
Mean (SD)	0.87 (0.06)	0.87 (0.02)	0.88 (0.04)	0.87 (0.02)
Median	0.88	0.87	0.88	0.86
25. und 75. Perzentil	0.87: 0.90	0.86: 0.88	0.85: 0.91	0.86: 0.87
Min; Max	0.7: 0.9	0.8: 0.9	0.8: 0.9	0.9: 0.9
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 52<sup>a</sup></b>				
n	11	12	33	5
Mean (SD)	-0.01 (0.07)	-0.01 (0.02)	0.00 (0.04)	0.00 (0.00)
Median	0.01	-0.01	-0.01	0.00
25. und 75. Perzentil	-0.01: 0.03	-0.03: 0.00	-0.02: 0.00	0.00: 0.01
Min; Max	-0.2: 0.0	0.0: 0.0	0.0: 0.2	0.0: 0.0
<b>Woche 78</b>				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	0.88 (0.03)	0.88 (0.02)	0.88 (0.04)	0.89 (0.03)
Median	0.88	0.87	0.88	0.88
25. und 75. Perzentil	0.85: 0.89	0.87: 0.89	0.86: 0.91	0.86: 0.89
Min; Max	0.8: 0.9	0.9: 0.9	0.8: 1.0	0.9: 0.9
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 78<sup>a</sup></b>				
n	6	11	26	5
Mean (SD)	0.00 (0.03)	0.00 (0.02)	0.00 (0.06)	0.00 (0.01)

Abbildung 28 (8)

Median	0.00	0.00	-0.01	0.01
25. und 75. Perzentil	-0.03: 0.02	-0.02: 0.01	-0.02: 0.00	0.00: 0.01
Min; Max	0.0: 0.0	0.0: 0.0	0.0: 0.2	0.0: 0.0
<b>Woche 104</b>				
n	3	11	20	0
Mean (SD)	0.92 (0.04)	0.88 (0.02)	0.88 (0.04)	NA (NA)
Median	0.91	0.89	0.88	NA
25. und 75. Perzentil	0.88: 0.96	0.87: 0.90	0.86: 0.91	NA; NA
Min; Max	0.9: 1.0	0.8: 0.9	0.8: 0.9	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 104*</b>				
n	3	11	20	0
Mean (SD)	0.04 (0.03)	0.00 (0.03)	0.00 (0.06)	NA (NA)
Median	0.04	0.00	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	0.00: 0.06	-0.02: 0.01	-0.03: 0.00	NA; NA
Min; Max	0.0: 0.1	-0.1: 0.0	0.0: 0.2	NA; NA
<b>Woche 130</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	0.87 (0.03)	0.88 (0.04)	NA (NA)
Median	NA	0.88	0.88	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	0.87: 0.89	0.86: 0.91	NA; NA
Min; Max	NA; NA	0.8: 0.9	0.8: 0.9	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 130*</b>				
n	0	6	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	-0.02 (0.03)	0.00 (0.06)	NA (NA)
Median	NA	-0.02	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	-0.04: -0.01	-0.02: 0.00	NA; NA
Min; Max	NA; NA	-0.1: 0.0	-0.1: 0.2	NA; NA
<b>Woche 156</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.87 (0.04)	NA (NA)
Median	NA	NA	0.87	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.84: 0.90	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.8: 0.9	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 156*</b>				
n	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-0.02 (0.01)	NA (NA)
Median	NA	NA	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0.03: -0.01	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.0: 0.0	NA; NA
<b>Woche 182</b>				

Abbildung 28 (9)

n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	0.90 (0.03)	NA (NA)
Median	NA	NA	0.90	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	0.88: 0.91	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.9: 0.9	NA; NA
<b>Veränderung von Baseline zu Woche 182*</b>				
n	0	0	2	0
Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	-0.02 (0.01)	NA (NA)
Median	NA	NA	-0.02	NA
25. und 75. Perzentil	NA; NA	NA; NA	-0.02: -0.01	NA; NA
Min; Max	NA; NA	NA; NA	0.0: 0.0	NA; NA
<p>ANCOVA, Analyse der Kovarianz; KI, Konfidenzintervall; FAS, Vollständiger Analysesatz [full analysis set]; LS, kleinstes Quadrat [least square]; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz [standardized mean difference]</p> <p>* Die Veränderung gegenüber Baseline basierte auf den Probanden mit verfügbaren Messungen zu beiden Zeitpunkten. Baseline war definiert als die letzte Untersuchung vor Beginn der Einnahme des aktiven Studienmedikaments definiert.</p> <p>* Für das zu bewertende Anwendungsgebiet (Achondroplasie <math>\geq 2</math> Jahre) sind nur die Altersgruppe <math>\geq 24</math> bis <math>&lt; 60</math> Monate und die Altersgruppe <math>\geq 60</math> Monate von Relevanz. Altersgruppe <math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 24</math> Monate und Altersgruppe 0 bis <math>&lt; 6</math> Monate liegen außerhalb des Anwendungsgebiets.</p> <p>Quelle: Interim CSR BMN 111-208 vom 11. Oktober 2022; Datenschnitt: 26. Januar 2022; Tabelle 14.2.3.2.3, Tabelle 14.2.3.3.3, Tabelle 14.2.3.4.3, Tabelle 14.2.3.1.3</p>				

Abbildung 28 (10)

## I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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.*

*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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**



## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.16</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.14

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACH	Achondroplasie
BSC	Best supportive Care
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Achondroplasie (ACH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Herleitung der Patientenzahlen (siehe Abschnitt II 1.3.1) des pU bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Davon abweichend handelt es sich bei der Zielpopulation, um die die Zulassung von Vosoritid nun erweitert wurde, um Patientinnen und Patienten mit ACH ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre (siehe entsprechende Bewertung des Vorgehens des pU in Abschnitt II 1.3.2).

Gemäß der Fachinformation ist sollte die Diagnose ACH durch entsprechende Gentests bestätigt werden [1].

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt einen hohen Bedarf an Behandlungsalternativen, die der Ursache des Kleinwuchses und der Disproportionalität entgegenwirken sowie den damit einhergehenden Komplikationen wie z. B. chronische Schmerzen und lebenslang erforderliche orthopädische und chirurgische Korrekturen, die die Lebensqualität der Betroffenen einschränken.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Personenzahl)
1	Bevölkerung im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren (2022)	14 785 567 (14 720 100–14 847 267)
2	Prävalenz der ACH bei Personen im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren (3,72 [3,14; 4,39] <sup>a</sup> pro 100 000 Geburten)	550 (462–652)
3	Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind (Verringerung der Anzahl aus Schritt 2 um 10,04 %)	495 (416–586)
4	Berücksichtigung der Mortalität (Verringerung der Anzahl aus Schritt 3 um 1,37 % <sup>b</sup> )	488 (410–578)
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (88,2 %)	430 (362–510)
a. 95 %-Konfidenzintervall b. gerundet ACH: Achondroplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

### Schritt 1: Bevölkerung im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren (2022)

Basierend auf Angaben der Fachinformation [1] bezieht der pU zunächst alle Kinder ab einem Alter von 4 Monaten in seine Berechnung ein. Er wählt das Alter von 18 Jahren als obere Grenze und begründet dies damit, dass in diesem Alter die meisten Jugendlichen ausgewachsen und somit die Epiphysen geschlossen seien [2,3]. Die auf diesen Altersgrenzen basierende Bevölkerungszahl stützt sich auf Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren für den Stichtag 31.12.2022 [4]. Davon ausgehend rechnet der pU bei einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante G2-L2-W2) mit einer Anzahl von 14 785 567, bei einem Bevölkerungsmilieu (Variante G1-L1-W1) mit 14 720 100 und bei einem Bevölkerungsmilieu (Variante G3-L3-W3) mit 14 847 267 Personen im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren in Deutschland.

### Schritt 2: Prävalenz der ACH bei Personen im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren

Der pU entnimmt Angaben zur Prävalenz aus einer europäischen Studie von Coi et al. [5], die auf den Daten zu kongenitalen Anomalien und Chromosomenaberrationen sowie verschiedenen genetischen Syndromen aus 17 europäischen Ländern basiert. In der Studie wurden in den Jahren von 1991 bis 2015 auf ca. 11,4 Millionen Geburten insgesamt 434 Fälle von ACH identifiziert und auf dieser Grundlage eine Prävalenz von 3,72 pro 100 000 Geburten angegeben (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [3,14; 4,39]) [5].

Der pU überträgt die Punktschätzung sowie das KI der Prävalenz auf die 3 verschiedenen Varianten zur Bevölkerungsanzahl aus Schritt 1 und berechnet so eine Anzahl von 550 (462 bis 652) Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren im Jahr 2022 in Deutschland.

**Schritt 3: Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind**

Gemäß Fachinformation wird Vosoritid bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind [1]. Daher verringert der pU die aus Schritt 2 resultierende Anzahl um die Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen bereits geschlossen sein dürften. Dabei operationalisiert der pU den Zeitpunkt, zu dem sich die Epiphysen schließen, über den Zeitpunkt, zu dem das Wachstum bezogen auf die Körpergröße abgeschlossen ist. Hierzu zieht der pU 2 Publikationen heran, in welchen u. a. das Alter, in dem Patientinnen und Patienten mit ACH die Körpergröße erreichen, bei der das Wachstum abgeschlossen ist, untersucht wurde [2,3].

In der Kohortenstudie von del Pino et al. 2020 [2] wurde das Wachstum von 27 Patientinnen und Patienten mit ACH von der Geburt bis in das Erwachsenenalter untersucht. Dabei wurden Patientinnen und Patienten eines Krankenhauses in Argentinien eingeschlossen, für die u. a. mindestens 1 Datenerhebung pro Jahr bis in das Erwachsenenalter vorlag. Ausgeschlossen wurden u. a. Frühgeborene (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche), Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten, welche das Wachstum beeinflussen, sowie Patientinnen und Patienten mit Wirbelsäulenversteifung oder einer chirurgischen Beinverlängerung. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (weiblich: N = 17; männlich: N = 10), waren im Durchschnitt in einem Alter von 16,4 Jahren bzw. 17,7 Jahren ausgewachsen; ausgewachsen.

In der multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie von Hoover-Fong et al. [3] wurden u. a. Daten zur Entwicklung der Körpergröße von allen verfügbaren Patientinnen und Patienten mit ACH aus den Jahren 1957 bis 2017 in 4 US-amerikanischen spezialisierten Zentren gesammelt. In einer Teilauswertung zur Entwicklung der Körpergröße in einem Alter ab 2 bis 18 Jahren wurden Daten von 549 männlichen und 502 oder 503 (abweichende Angaben innerhalb der Publikation) weiblichen Studienteilnehmenden ausgewertet. Die Ergebnisse sind dort als Perzentile grafisch in Abbildungen dargestellt. Diese deuten auf ein ähnliches Alter hin wie von del Pino et al. berichtet [2], in welchem Patientinnen und Patienten mit ACH ausgewachsen zu sein scheinen.

Auf Grundlage der Daten von del Pino et al. [2] nimmt der pU an, dass sich die Epiphysen durchschnittlich bei Jungen im Alter von 17,7 Jahren und bei Mädchen im Alter von 16,4 Jahren schließen. Daraus leitet der pU für die männliche Patientengruppe ab, dass 30 % im Alter von 17 Jahren und alle 18-Jährigen von der Patientenzahl aus Schritt 2 abzuziehen sind. Analog seien 60 % der weiblichen Patientengruppe im Alter von 16 Jahren und alle 17- sowie 18-Jährigen von der Patientenzahl aus Schritt 2 abzuziehen [6]. Übertragen auf die Daten der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren (Variante G2-L2-W2) [4] ergibt sich ein Anteil von 13,41 % der weiblichen und 6,85 % der männlichen Jugendlichen in der Altersgruppe der 4-Monatigen bis 18-Jährigen und von denen der pU annimmt, dass sie bereits ausgewachsen seien. Diese

beiden Angaben gewichtet der pU nach dem Geschlechterverhältnis unter den ab  $< 1$ -Jährigen bis 18-Jährigen [4] und verringert die Anzahl aus Schritt 2 um insgesamt 10,04 %.

Infolgedessen ergibt sich eine Anzahl von 495 (416 bis 586) Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

#### **Schritt 4: Berücksichtigung der Mortalität**

Um die Mortalität bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 4 Monaten zu berücksichtigen, zieht der pU eine Übersichtsarbeit von Stender et al. [7] heran, bei welcher epidemiologische Kennzahlen zur ACH ermittelt wurden. Auf Basis von 4 Studien aus den USA mit Daten aus den Jahren 1985 bis 2015 zu 106 bis 855 Studienteilnehmenden berichten Stender et al. Spannen zur Mortalität von Patientinnen und Patienten mit ACH für 3 verschiedene Altersgruppen, jeweils pro 100 Personenjahre [7]. Der pU bildet für jede Altersgruppe den ungewichteten Mittelwert:

- 0- bis 2-Jährige: 4 % bis 7,8 % (Mittelwert: 5,9 %)
- 3- bis 12-Jährige: 0,1 % bis 1,1 % (Mittelwert: 0,6 %)
- 12- bis 18-Jährige: 0,3 % bis 0,4 % (Mittelwert: 0,35 %)

Die Mittelwerte überträgt der pU jeweils erneut auf die vorausberechnete Bevölkerungszahl gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren (Variante G2-L2-W2), wobei er die Mortalitätsrate der 0- bis 2-Jährigen auf die Bevölkerung im Alter ab 4 Monaten bis 2 Jahren überträgt. Auf dieser Basis ergibt sich ein nach dem Geschlechterverhältnis der Bevölkerung gewichteter Anteilswert in Höhe von ca. 1,37 % für bereits verstorbene Patientinnen und Patienten. Übertragen auf die Patientenzahl in Schritt 3 verringert sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf 488 (410 bis 578).

#### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU setzt einen erwarteten GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,2 % an und verweist dabei auf die Daten des Gesundheitswesens (2022) des Bundesministeriums für Gesundheit [8]. Er ermittelt so eine Anzahl von 430 (362 bis 510) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Alter von  $\geq 4$  Monate bis  $< 18$  Jahre.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU weicht in Modul 3 A seines vorgelegten Dossiers hinsichtlich der Altersgruppe der von ihm betrachteten Population von derjenigen der Zielpopulation ab (siehe Abschnitt II 1.1). Die Zielpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre. Der pU berechnet allerdings Angaben für die Patientinnen und Patienten von  $\geq 4$

Monate bis  $< 18$  Jahre und legt somit das vollständige Anwendungsgebiet von Vosoritid zugrunde [1]. Aus diesem Grund wird zunächst die gesamte Herleitung des pU bewertet und anschließend auf die Zielpopulation gemäß Zulassungserweiterung eingegangen.

Das Vorgehen des pU ist für Patientinnen und Patienten von 4 Monaten bis 18 Jahren rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Limitationen und Unsicherheiten vor, sodass die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der unteren Grenze tendenziell überschätzt erscheint. Die wesentlichen Gründe werden im Folgenden dargestellt.

### **Zu Schritt 2: Prävalenz der ACH**

Der pU stützt sich im 2. Schritt auf die Angabe zur allgemeinen Prävalenz der ACH von 3,72 (95 %-KI: [3,14; 4,39]) pro 100 000 Geburten aus der Studie von Coi et al. [5]. Es ist darauf hinzuweisen, dass der zitierten Publikation zufolge unter den 434 ACH-Fällen auch pränatal diagnostizierte Fälle waren, bei denen die Schwangerschaft aufgrund erkannter schwerwiegender Anomalien abgebrochen wurde (ca. 18,9 %) [5]. Bei der ebenfalls in der Studie von Coi et al. genannten Prävalenzrate von 3,05 Fällen (95 %-KI: [2,62; 3,55]) pro 100 000 Geburten [5] scheinen die Schwangerschaftsabbrüche und fetalen Todesfälle hingegen nicht mit eingegangen zu sein. Unter der Annahme, dass die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche durch die Verfügbarkeit von Vosoritid abgenommen haben kann [9], ist das Heranziehen der Prävalenz der ACH, die auch pränatal diagnostizierte Fälle umfasst, für die obere Grenze der Patientenzahl nachvollziehbar. Für die untere Grenze kann das Heranziehen dieser Prävalenzrate jedoch zu einer Überschätzung der Patientenzahl führen.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind**

Der pU zieht Ergebnisse aus der Studie von del Pino et al. heran [2]. Das monozentrische Studiendesign (1 Krankenhaus in Argentinien) und die geringe Anzahl an Studienteilnehmenden an der Teilauswertung (N = 27) schränken die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ein. Dies führt zu Unsicherheit. Es ist jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse der multizentrischen US-amerikanischen Studie von Hoover-Fong et al. [3] auf ein ähnliches Alter deuten, in dem das Wachstum mit Bezug auf die Körpergröße abgeschlossen ist bzw. davon ausgegangen werden kann, dass die Epiphysen geschlossen sind.

Des Weiteren ist anzumerken, dass in der Studie von del Pino et al. [2] zum Alter, in dem das Wachstum mit Bezug auf die Körpergröße abgeschlossen ist, nur der Mittelwert berichtet wird. Auf dieser Basis ergibt sich, wie vom pU angegeben, ein Anteil von 70 % der 18-Jährigen (männlich) bzw. 40 % der 17-Jährigen (weiblich) für die Berechnung der Patientenzahlen. Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit, da nicht auszuschließen ist, dass auch ein abweichender Anteil infrage kommt.



### **Abweichungen zwischen der Altersgruppe der Zielpopulation und der vom pU betrachteten Population sowie eigene Berechnung der Patientenzahlen**

Da der pU in einem vorherigen Verfahren zu Vosoritid aus dem Jahr 2023 [10,11] die Anzahl der Patientinnen und Patienten ab  $\geq 2$  Jahren hergeleitet hat, lässt sich eine Differenz<sup>1</sup> der Patientenzahlen aus dem oben genannten und dem aktuellen Verfahren bilden, welche sich auf den nun relevanten Altersbereich von  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre bezieht. So ergibt sich für das Vorgehen des pU eine GKV-Zielpopulation von 41 (35 bis 49) Patientinnen und Patienten. Das Ergebnis ist allerdings aus den oben genannten Gründen zur Zielpopulation in der unteren Grenze tendenziell als überschätzt anzusehen.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die relevante Altersgruppe ( $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre) keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Analog zur Berechnung der Prävalenz der ACH im Alter von 4 Monaten bis 18 Jahren im Jahr 2022 (Schritt 2) gibt der pU auch die Entwicklung der Prävalenz für die kommenden 5 Jahre (2023 bis 2027) an. Ausgehend von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante G2-L2-W2) [4] nimmt die Prävalenz der ACH laut pU leicht zu (Anstieg der Fallzahl von 555 im Jahr 2023 auf 567 im Jahr 2027).

---

<sup>1</sup> Punktschätzung:  $430 - 389 = 41$ ; untere Grenze:  $362 - 327 = 35$ ; obere Grenze:  $510 - 461 = 49$

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Vosoritid	Patientinnen und Patienten mit ACH <sup>a</sup> ab 4 Monaten bis $< 2$ Jahre	Angabe des pU für Patientinnen und Patienten mit ACH <sup>a</sup> ab 4 Monaten bis $< 18$ Jahre, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind: 430 (362–510)	Aus der Angabe des pU zur Altersgruppe ab 4 Monaten sowie aus seiner Angabe zur Altersgruppe ab 2 Jahren (389 [327–461] Patientinnen und Patienten [10,11]) ergibt sich als Differenz für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 41 (35–49) Patientinnen und Patienten im Alter ab 4 Monaten bis $< 2$ Jahre. Diese Angaben sind in der unteren Grenze im Wesentlichen deshalb tendenziell überschätzt, weil die Patientenzahlen bei einer Berücksichtigung der Prävalenz der ACH auf Basis von ausschließlich Lebendgeborenen niedriger liegen können.
<p>a. Die Diagnose ACH sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.  ACH: Achondroplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass die Kosten für BSC einer Behandlung ohne Vosoritid entsprechen und gibt ausschließlich im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Kosten für die Wachstumskontrolle (1- bis 2-mal im Jahr) an. Für BSC sind die Kosten jedoch patientenindividuell unterschiedlich. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Wie im Abschnitt II 1.3 weicht der pU auch bei den von ihm dargestellten Kostenangaben von der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre) ab und berechnet Kosten für eine Population ab 4 Monaten bis  $< 18$  Jahre. Die Kosten von Vosoritid weichen jedoch zwischen beiden Populationen nicht ab (siehe Abschnitt II 2.2).

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Vosoritid entsprechen der Fachinformation [1]. Vosoritid wird täglich verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Vosoritid entsprechen der Fachinformation [1]. Der Verbrauch richtet sich nach dem Körpergewicht und die empfohlene Dosis liegt ungefähr zwischen 15 und 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht, wobei die kleinsten Kinder die höhere Dosis erhalten [1]. Die Fachinformation beinhaltet außerdem eine Tabelle mit verschiedenen Dosierstärken in Abhängigkeit vom Körpergewicht [1]. Dieser zufolge liegt die tägliche Einzeldosis von Vosoritid zwischen 0,12 mg (bei 4 kg Körpergewicht) und 0,8 mg (bei  $\geq 90$  kg Körpergewicht). Aufgrund der verfügbaren Wirkstärken (0,4 mg, 0,56 mg und 1,2 mg pro Durchstechflasche) wird unabhängig von der konkreten Zieldosis pro Behandlungstag

inklusive etwaigem Verwurf 1 Durchstechflasche verbraucht. Da sich die Packungskosten der unterschiedlichen Wirkstärken nicht unterscheiden, ergeben sich somit unabhängig vom Körpergewicht und somit auch unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten die gleichen Kosten.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2023 überein.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Vosoritid veranschlagt der pU verschiedene Leistungen auf Grundlage der Fachinformation. Er veranschlagt Wachstumskontrollen, die laut Fachinformation [1] alle 3 bis 6 Monate stattfinden müssen und setzt dafür Zuschläge zur Versichertenpauschale gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) an (Ziffern 04220, 04221 und 04222).

Die Wachstumskontrollen, die der pU ansetzt, sind auf Basis der Fachinformation [1] nachvollziehbar. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass ein Teil der Kosten nicht speziell durch die Anwendung durch Vosoritid anfällt, sondern, dass es sich dabei um Kontrollen handelt, die generell im vorliegenden Anwendungsgebiet zumindest im 1. Lebensjahr durchgeführt werden [12].

Zudem berücksichtigt der pU die Schulung der pflegenden Angehörigen durch eine medizinische Fachkraft [1]. Dafür zieht er die EBM-Ziffer 04230 heran (Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist: 14,71 € je vollendete 10 Minuten) und geht von einer 2-stündigen Schulung aus. Unter der Annahme des pU, dass eine 1-malige Schulung ausreichend ist, entstehen nur Kosten zu Beginn der Behandlung, die im Rahmen der Dauertherapie nicht anzusetzen sind.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Vosoritid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 216 263,73 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Eine der vom pU berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist im Rahmen der Dauertherapie nicht anzusetzen und bei der anderen ist davon auszugehen, dass die vom pU angesetzten Kosten nicht vollumfänglich anzusetzen sind (siehe Abschnitt II 2.4).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU Kosten für eine Versorgung ohne Vosoritid an. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Vosoritid	Patientinnen und Patienten mit ACH ab 4 Monaten bis $< 2$ Jahre	216 004,45	259,28	0	216 263,73	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen in der Dauertherapie niedriger als vom pU veranschlagt.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
BSC	siehe oben	0	41,38	0	41,38	Der pU gibt Kosten für eine Versorgung ohne Vosoritid an. Bei BSC sind die Kosten jedoch patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU. Sie beziehen sich – abweichend von der relevanten Altersgruppe – auf Patientinnen und Patienten bis <math>&lt; 18</math> Jahre, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Jedoch unterscheiden sich die Kosten von Vosoritid nicht in Abhängigkeit von der Altersgruppe, sodass die Angaben des pU für die relevante Altersgruppe ab 4 Monaten bis <math>&lt; 2</math> Jahre bewertet werden.</p> <p>ACH: Achondroplasie; BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass durch die Seltenheit der Erkrankung der Anteil der Patientinnen und Patienten, die an Studien teilnehmen, Bedeutung für die Bestimmung der Zielpopulation hat, da diese nicht gleichzeitig für die Behandlung mit Vosoritid infrage kommen. Der pU nimmt auf Basis einer Expertenmeinung an, dass insgesamt etwa 10 Patientinnen und Patienten für die nächsten Jahre in anderen Studien verbleiben und daher nicht mit Vosoritid behandelt werden. Diese Angabe ist allerdings nicht auf die relevante Altersgruppe ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahre beschränkt. Für diese Altersgruppe liefert der pU keine konkrete Angabe.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. BioMarin. Fachinformation. VOXZOGO 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 21.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023512>.
2. Del Pino M, Fano V, Adamo P. Growth in achondroplasia, from birth to adulthood, analysed by the JPA-2 model. J Pediatr Endocrinol Metab 2020; 33(12): 1589-1595. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0298>.
3. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 522. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02141-4>.
4. Statistisches Bundesamt. Genesis online. Statistische Tabellen. 12421-0002 Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2023 [Zugriff: 21.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1693436346858&code=12421#abreadcrumb>.
5. Coi A, Santoro M, Garne E et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. Am J Med Genet A 2019; 179(9): 1791-1798. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61289>.
6. BioMarin. Vosoritid für die Behandlung der Achondroplasie. Berechnung der Größe der Zielpopulation. Excel Datei. 2023.
7. Stender M, Pimenta JM, Cheung M et al. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. Bone 2022; 162: 116472. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116472>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/user\\_upload/230223\\_BMG\\_DdGW\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/user_upload/230223_BMG_DdGW_2022.pdf).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Vosoritid [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9072/2022-03-18\\_AM-RL-XII\\_Vosoritid\\_D-737\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9072/2022-03-18_AM-RL-XII_Vosoritid_D-737_ZD.pdf).

10. BioMarin International. Vosoritid (VOXZOGO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/992/#dossier>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vosoritid (Achondroplasie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-92>.

12. Savarirayan R, Ireland P, Irving M et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol 2022; 18(3): 173-189. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>.