

Amendment 1/2



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Vosoritid

Dossierbewertung vom 3. Januar 2022

Datum des Amendments: 23. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	6
3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Morbidität.....	7
4.2 Lebensqualität	10
4.3 Sicherheit	11
5 Zusammenfassung.....	13
Referenzen	14
Anhang	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten	6
Tabelle 2: Veränderung der Stehhöhe (z-Score) zu Studienwoche 52, FAS	7
Tabelle 3: Veränderung der AGV zu Studienwoche 52, FAS	8
Tabelle 4: Veränderung des Verhältnisses vom oberen zum unteren Körpersegment zu Studienwoche 52, FAS	8
Tabelle 5: Veränderungen im Verhältnis der Körperproportionen zu Studienwoche 52, FAS	9
Tabelle 6: Veränderung im PedsQL (selbstberichtet, ab 8 Jahren) zu Studienwoche 52, FAS	10
Tabelle 7: Veränderung im QoLISSY (selbstberichtet, ab 8 Jahren) zu Studienwoche 52, FAS	11
Tabelle 8: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Studienende in Studie 301, Sicherheitspopulation.....	11
Tabelle 9: UE von besonderem Interesse in Studie 301, Sicherheitspopulation	12
Tabelle 10: Veränderung im PedsQL (fremdberichtet, 5–18 Jahre) zu Studienwoche 52, FAS	15
Tabelle 11: Veränderung im QoLISSY (fremdberichtet, 5–18 Jahre) zu Studienwoche 52, FAS	15

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoLISSY	Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung und am 11. Februar 2022 nachgereichten Auswertungen sowie die in der Nutzenbewertung nicht angeführten Ergebnisse zu Wachstumsgeschwindigkeit und Maße der Körperproportionen dargestellt. Ergebnisse der Extensionsstudie BMN 111-302 werden in Amendment 2 berichtet.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 24.01.2022 [3],
- Herstellerdossier [1],
- Studienbericht der Studie BMN 111-301 [2], im Folgenden als Studie 301 bezeichnet.

3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU

In Tabelle 1 werden die für dieses Amendment relevanten nachgereichten Daten aufgeführt.

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten

Endpunktkategorie Endpunkt	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 24.01.2022	Daten in der Nutzenbewertung vom 03.01.2022
Morbidität z-Score Körpergröße	Hedges' g zum Gruppenunterschied der Veränderungen	Effektgröße des Gruppenunterschieds der Veränderungen
Morbidität Wachstumsgeschwindigkeit	Hedges' g zum Gruppenunterschied der Veränderungen	-
Lebensqualität PedsQL (selbst- berichtet, 8–18 Jahre)	P-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds der Veränderungen	Deskriptive Auswertung der Veränderung Woche 52 zu Baseline
Lebensqualität QoLISSY (selbst- berichtet, 8–18 Jahre)	P-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds der Veränderungen	Deskriptive Auswertung der Veränderung Woche 52 zu Baseline
Lebensqualität PedsQL (fremd- berichtet, 5–18 Jahre)¹⁾	P-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds der Veränderungen	Deskriptive Auswertung der Veränderung Woche 52 zu Baseline
Lebensqualität QoLISSY (fremd- berichtet, 5–18 Jahre)¹⁾	P-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds der Veränderungen	Deskriptive Auswertung der Veränderung Woche 52 zu Baseline
Sicherheit Ergebnisse der Nebenwirkungen	P-Werte zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds der Veränderungen	Deskriptive Auswertung

¹⁾ Nachgereicht am 11.02.2022. Ergebnisse im Anhang berichtet.

Abkürzungen: PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Maße der Körperproportionen (Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment, Verhältnis von Oberarm- zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkel- zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkel- zu Schienbeinlänge, Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe) dargestellt, die in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt wurden. Auf eine Bewertung der Validität und des Verzerrungspotentials im Rahmen des Amendments wurde daher verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität

Körpergröße

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Studie 301 zum Endpunkt „Stehhöhe“ als z-Score auf Basis einer US-amerikanischen Referenzpopulation dargestellt. Für die Nutzenbewertung lagen zusätzlich Ergebnisse eines z-Scores auf Basis einer deutschen Referenzpopulation vor. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen der US-amerikanischen Referenzpopulation. Für die Veränderung im z-Score mit deutscher Referenzpopulation wurde kein Hedges' g im Stellungsverfahren nachgereicht.

Tabelle 2: Veränderung der Stehhöhe (z-Score) zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderung der Stehhöhe	Vosoritid N = 60	Placebo N = 61
US-amerikanische Referenzpopulation		
<i>z-Score zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-5,13 (1,11) -5,27 (-7,7; -1,1)	-5,14 (1,07) -5,15 (-7,9; -2,7)
<i>z-Score zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	-4,89 (1,09) -4,86 (-7,5; -1,1)	-5,14 (1,09) -5,11 (-7,8; -2,8)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline¹⁾</i> LS Mean [95%-KI]	0,27 [0,18; 0,36]	-0,01 [-0,10; 0,09]
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i> LS Mean [95%-KI] p-Wert		0,28 [0,17; 0,39] < 0,0001
Hedges' g [95%-KI]		0,76 [0,39; 1,13]

¹⁾ ANCOVA mit Stratifizierungsstratum und Behandlungsgruppe als fixe Effekte sowie Alter zu Baseline, AGV zu Baseline und Stehhöhe (z-Score) zu Baseline als Kovariaten.

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

Wachstumsgeschwindigkeit

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) der Studie 301 beschrieben.

Im Vosoritid-Studienarm traten bis Studienende 2 Studienabbrüche auf. Für diese Personen wurden Werte gemäß statistischem Analyseplan (SAP) imputiert (basierend auf der Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline und letzter Messung der Stehhöhe).

Tabelle 3: Veränderung der AGV zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderung der AGV	Vosoritid N = 60	Placebo N = 61
AGV zu Baseline (cm/Jahr) Mittelwert (SD) Median (min; max)	4,26 (1,53) 4,14 (-0,1; 6,9)	4,06 (1,20) 4,13 (1,5; 6,7)
AGV zu Woche 52 (cm/Jahr) Mittelwert (SD) Median (min; max)	5,61 (1,05) 5,75 (2,3; 8,4)	3,94 (1,07) 3,97 (1,3; 6,5)
Veränderung Woche 52 zu Baseline ¹⁾ (cm/Jahr) LS Mean [95%-KI]	1,71 [1,40; 2,01]	0,13 [-0,18; 0,45]
Gruppenunterschied der Veränderungen ¹⁾ (cm/Jahr) LS Mean [95%-KI] p-Wert		1,57 [1,22; 1,93] < 0,0001
Hedges' g [95%-KI]		1,28 [0,89; 1,68]

¹⁾ ANCOVA mit Stratifizierungsstratum und Behandlungsgruppe als fixe Effekte sowie Alter zu Baseline, AGV zu Baseline und Stehhöhe (z-Score) zu Baseline als Kovariaten.

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment

Im Endpunkt „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ wird die Sitzhöhe dividiert durch die Stehhöhe abzüglich der Sitzhöhe dargestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Fehlende Werte im Vosoritid-Arm von 2 Personen wurden gemäß SAP imputiert (basierend auf der Wachstumsgeschwindigkeit zu Baseline und der letzten Messung der Sitzhöhe/Stehhöhe).

Tabelle 4: Veränderung des Verhältnisses vom oberen zum unteren Körpersegment zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderung des Verhältnisses vom oberen zum unteren Körpersegment	Vosoritid N = 60	Placebo N = 61
Wert zu Baseline Mittelwert (SD) Median (min; max)	1,98 (0,20) 2,01 (1,3; 2,3)	2,01 (0,21) 1,99 (1,5; 2,6)
Wert zu Woche 52 Mittelwert (SD) Median (min; max)	1,95 (0,20) 1,97 (1,3; 2,3)	1,98 (0,18) 1,96 (1,6; 2,4)
Veränderung Woche 52 zu Baseline ¹⁾ LS Mean [95%-KI]	-0,03 (-0,06; 0,00)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Gruppenunterschied der Veränderungen ¹⁾ LS Mean [95%-KI] p-Wert		-0,01 (-0,05; 0,02) 0,5060

¹⁾ ANCOVA mit Stratifizierungsstratum und Behandlungsgruppe als fixe Effekte sowie Alter zu Baseline, AGV zu Baseline, Stehhöhe (z-Score) zu Baseline und Verhältnis vom oberen zum unteren Körpersegment zu Baseline als Kovariaten.

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

Verhältnis der Körperproportionen

In Studie 301 wurden zusätzlich die in Tabelle 5 dargestellten Verhältnisse von Körperproportionen ausgewertet. Es wurde keine Imputation fehlender Werte durchgeführt.

Tabelle 5: Veränderungen im Verhältnis der Körperproportionen zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderungen im Verhältnis der Körperproportionen	Vosoritid N = 60	Placebo N = 61
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge		
<i>Wert zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	N = 58 1,08 (0,14) k. A. (0,8; 1,6)	1,05 (0,08) k. A. (0,9; 1,3)
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	N = 58 1,09 (0,13) k. A. (0,9; 1,5)	1,09 (0,09) k. A. (0,9; 1,3)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline¹⁾</i> LS Mean [95%-KI]	N = 58 0,02 [-0,01; 0,05]	0,03 [0,00; 0,06]
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i> LS Mean [95%-KI] p-Wert		-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5683
Verhältnis von Oberschenkelänge zu Knie- bis Fersenlänge		
<i>Wert zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	N = 58 0,65 (0,07) k. A. (0,5; 0,8)	0,66 (0,05) k. A. (0,5; 0,8)
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	N = 58 0,66 (0,07) k. A. (0,5; 0,8)	0,67 (0,05) k. A. (0,5; 0,8)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline¹⁾</i> LS Mean [95%-KI]	N = 58 0,01 [0,00; 0,03]	0,02 (0,00; 0,04]
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i> LS Mean [95%-KI] p-Wert		-0,01 [-0,02; 0,01] 0,5678
Verhältnis von Oberschenkelänge zu Schienbeinlänge		
<i>Wert zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	N = 58 1,07 (0,13) k. A. (0,8; 1,5)	1,08 (0,11) k. A. (0,9; 1,4)
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	N = 58 1,07 (0,13) k. A. (0,9; 1,4)	1,10 (0,11) k. A. (0,9; 1,4)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline¹⁾</i> LS Mean [95%-KI]	N = 58 0,01 [-0,01; 0,04]	0,03 [0,01; 0,06]
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i> LS Mean [95%-KI] p-Wert		-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1949

Studie 301 Veränderungen im Verhältnis der Körperproportionen	Vosoritid N = 60	Placebo N = 61
Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe		
<i>Wert zu Baseline</i>	N = 58	
Mittelwert (SD)	0,90 (0,06)	0,90 (0,04)
Median (min; max)	k. A. (0,8; 1,2)	k. A. (0,8; 1,0)
<i>Wert zu Woche 52</i>	N = 58	
Mittelwert (SD)	0,90 (0,04)	0,90 (0,04)
Median (min; max)	k. A. (0,8; 1,0)	k. A. (0,8; 1,0)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline¹⁾</i>	N = 58	
LS Mean [95%-KI]	0,00 [-0,01; 0,00]	0,00 [0,00; 0,01]
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen¹⁾</i>		
LS Mean [95%-KI]		-0,01 [-0,02; 0,00]
p-Wert		0,1226

¹⁾ ANCOVA mit Stratifizierungsstratum und Behandlungsgruppe als fixe Effekte sowie Alter zu Baseline, AGV zu Baseline, Stehhöhe (z-Score) zu Baseline und jeweiligem Wert zu Baseline als Kovariaten.

Abkürzungen: AGV: Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

4.2 Lebensqualität

PedsQL (selbstberichtet)

Der pU reicht mit seiner Stellungnahme einen p-Wert zur Beurteilung der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds zwischen den Studienarmen in den Veränderungen im PedsQL von Baseline zu Woche 52 ein (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Veränderung im PedsQL (selbstberichtet, ab 8 Jahren) zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderung im PedsQL¹⁾ (selbstberichtet)	Vosoritid N = 29²⁾	Placebo N = 37²⁾
<i>Gesamtwert zu Baseline</i>	n = 28	n = 35
Mittelwert (SD)	74,07 (11,87)	75,32 (14,98)
Median (min; max)	74,46 (50,0; 93,5)	73,91 (42,4; 96,7)
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i>	n = 34	n = 43
Mittelwert (SD)	75,94 (12,26)	71,33 (13,15)
Median (min; max)	78,81 (45,7; 97,8)	70,65 (47,8; 96,7)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i>	n = 25	n = 33
Mittelwert (SD)	0,85 (13,80)	-2,62 (15,06)
Median (min; max)	1,09 (-32,6; 34,8)	0,00 (-39,8; 22,8)
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen</i>		
Effektmaß [95%-KI]		k. A.
p-Wert ³⁾		0,3726

¹⁾ Wertebereich zwischen 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren.

²⁾ An Studientag 1 waren 37 Kinder aus dem Placebo- und 29 aus dem Vosoritid-Arm ≥ 8 Jahre alt. Erlebte ein Kind im Studienverlauf seinen 8. Geburtstag, wurde der selbstberichtete Fragebogen in der nächsten Studienvisite erfasst.

³⁾ t-Test.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

QoLISSY (selbstberichtet)

Analog zum PedsQL liefert der pU mit der Stellungnahme einen p-Wert zum QoLISSY (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Veränderung im QoLISSY (selbstberichtet, ab 8 Jahren) zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderung im QoLISSY ¹⁾ (selbstberichtet)	Vosoritid N = 29 ²⁾	Placebo N = 37 ²⁾
<i>Gesamtwert zu Baseline</i>	n = 30 ³⁾	n = 36
Mittelwert (SD)	64,59 (17,57)	66,40 (16,05)
Median (min; max)	66,84 (20,5; 92,0)	66,50 (21,2; 90,6)
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i>	n = 36	n = 44
Mittelwert (SD)	67,39 (16,41)	64,68 (19,14)
Median (min; max)	69,62 (26,0; 91,3)	67,71 (9,0; 91,3)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i>	n = 26	n = 35
Mittelwert (SD)	4,34 (14,42)	-0,88 (19,02)
Median (min; max)	0,69 (-15,8; 41,0)	1,39 (-63,9; 39,2)
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen</i>		
Effektmaß [95%-KI]		k. A.
p-Wert ⁴⁾		0,2461

¹⁾ Wertebereich zwischen 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren.

²⁾ An Studientag 1 waren 37 Kinder aus dem Placebo- und 29 aus dem Vosoritid-Arm ≥ 8 Jahre alt. Erlebte ein Kind im Studienverlauf seinen 8. Geburtstag, wurde der selbstberichtete Fragebogen in der nächsten Studienvisite erfasst.

³⁾ Zu Baseline waren 29 Kinder im Studienarm ≥ 8 Jahre alt [4].

⁴⁾ t-Test.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire; SD: Standardabweichung.

4.3 Sicherheit

In Tabelle 8 sind die zusammenfassenden Ergebnisse der Nebenwirkungen aufgeführt. Effektschätzer wurden nicht vorgelegt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE bis Studienende in Studie 301, Sicherheitspopulation

Studie 301 Zusammenfassung der UE (Personen mit ≥ 1 Ereignis)	Vosoritid N = 60 n (%)	Placebo N = 61 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
UE jeglichen Schweregrads	59 (98,3)	60 (98,4)	- ¹⁾
UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (5,0)	3 (4,9)	k. A. 1,000 ²⁾
SUE	3 (5,0)	4 (6,6)	k. A. 1,000 ²⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (1,7)	0	k. A. 0,4959 ²⁾

¹⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

²⁾ Post hoc berechnet mit exaktem Test nach Fisher (zweiseitig).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Der pU liefert ebenfalls für unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse p-Werte zur Beurteilung von Gruppenunterschieden (siehe Tabelle 9). Angaben zum präspezifiziertem UE von besonderem Interesse „Algorithmische Anaphylaxie“ fehlen weiterhin.

Tabelle 9: UE von besonderem Interesse in Studie 301, Sicherheitspopulation

Studie 301 UE von besonderem Interesse (Personen mit ≥ 1 Ereignis)	Vosoritid N = 60 n (%)	Placebo N = 61 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ¹⁾
Reaktion an der Einstichstelle	51 (85,0)	50 (82,0)	k. A. 0,8074
Überempfindlichkeit	16 (26,7)	7 (11,5)	k. A. 0,0389
Hypotension	8 (13,3)	3 (4,9)	k. A. 0,1258
Frakturen	1 (1,7)	0	k. A. 0,4959
Änderung der Herzfrequenz	0	0	-
Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose	0	0	-
Verrutschte Oberschenkelepiphyse	0	0	-
Algorithmische Anaphylaxie ²⁾	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Post hoc berechnet mit exaktem Test nach Fisher (zweiseitig).

²⁾ Laut Fließtext des Studienberichts erfüllte kein Ereignis der Überempfindlichkeit die NIAID/FAAN-Kriterien für Anaphylaxie. Es wurde keine Angabe für den prädefinierten SMQ identifiziert.

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

5 Zusammenfassung

Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens berichtete der pU das zuvor fehlende Datum des Datenbankschlusses (05.12.2019). Folglich wird das Verzerrungspotential auf Studienebene und für den Endpunkt „Körpergröße“ als gering bewertet. Für die Lebensqualitätsinstrumente bleibt hingegen ein unklares Verzerrungspotential bestehen, da auch weiterhin keine Angaben zu den Gründen für fehlende Werte vorliegen. Aufgrund der in der Nutzenbewertung beschriebenen fehlenden Patientenrelevanz wurde auf die Bewertung der Validität und des Verzerrungspotentials der nachbeauftragten Endpunkte „Wachstumsgeschwindigkeit“ und „Maße der Körperproportionen“ im Rahmen des Amendments verzichtet.

Es zeigte sich in der Körpergröße als z-Score (US-amerikanische Referenzpopulation) für den Vosoritid-Arm eine statistisch signifikant stärkere Annäherung an den Normwert um 0,28 im Vergleich zum Placebo-Arm. Gemäß des im Stellungnahmeverfahren eingereichten Hedges' g liegt die Effektstärke mindestens im kleinen Bereich eines relevanten Effekts.

Bezüglich der vom Unterausschuss Arzneimittel zusätzlich beauftragten Darstellung der Ergebnisse zu Wachstumsgeschwindigkeit und Maße der Körperproportionen ergeben sich für die Wachstumsgeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied, für die verschiedenen Maße der Körperproportionen dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualitätsinstrumente PedsQL und QoLISSY zeigten sich basierend auf den nachgereichten p-Werten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in den Veränderungen von Baseline bis Woche 52. Im eingesetzten t-Test bleiben die Stratifizierungsfaktoren unberücksichtigt. Aufgrund des Ergebnisses von deutlich $p > 0,05$ wird auf eine weiterführende Diskussion zum eingesetzten Test verzichtet. Effektmaße wurden nicht erreicht.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede im Auftreten von UE CTCAE-Grad ≥ 3 , schwerwiegenden UE (SUE) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Der pU liefert ebenfalls für UE von besonderem Interesse p-Werte zur Beurteilung von Gruppenunterschieden, wobei ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich „Überempfindlichkeit“ zuungunsten von Vosoritid festgestellt wurde. Die Stratifizierungsfaktoren bleiben im verwendeten exakten Test nach Fisher unberücksichtigt. Angaben zum präspezifiziertem UE von besonderem Interesse „Algorithmische Anaphylaxie“ fehlen weiterhin.

Referenzen

1. **BioMarin.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Vosoritid, Achondroplasie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 21.02.2019.
2. **BioMarin.** A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of BMN 111 in children with achondroplasia: BMN 111-301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
3. **BioMarin.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Vosoritid [unveröffentlicht]. 24.01.2022.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Vosoritid [unveröffentlicht].

Anhang

PedsQL (fremdberichtet)

Tabelle 10: Veränderung im PedsQL (fremdberichtet, 5–18 Jahre) zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderung im PedsQL ¹⁾ (fremdberichtet)	Vosoritid N = 60	Placebo N = 61
<i>Gesamtwert zu Baseline</i>	n = 59	n = 59
Mittelwert (SD)	71,45 (16,19)	72,03 (16,79)
Median (min; max)	71,74 (30,4; 100,0)	73,86 (30,4; 100,0)
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i>	n = 56	n = 59
Mittelwert (SD)	71,44 (15,96)	73,29 (16,37)
Median (min; max)	75,55 (25,0; 96,7)	72,83 (35,9; 98,9)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i>	n = 56	n = 57
Mittelwert (SD)	-0,07 (17,29)	1,10 (12,74)
Median (min; max)	-0,54 (-75,0; 38,1)	2,96 (-38,0; 21,7)
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen</i>		k. A.
Effektmaß [95%-KI]		0,6829
p-Wert ²⁾		

¹⁾ Wertebereich zwischen 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren. Erhoben durch Eltern/Betreuungspersonen.

²⁾ t-Test.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

QoLISSY (fremdberichtet)

Tabelle 11: Veränderung im QoLISSY (fremdberichtet, 5–18 Jahre) zu Studienwoche 52, FAS

Studie 301 Veränderung im QoLISSY ¹⁾ (fremdberichtet)	Vosoritid N = 60	Placebo N = 61
<i>Gesamtwert zu Baseline</i>	n = 60	n = 61
Mittelwert (SD)	57,00 (17,39)	55,23 (21,56)
Median (min; max)	56,25 (14,6; 97,2)	58,33 (13,5; 92,4)
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i>	n = 57	n = 60
Mittelwert (SD)	57,07 (17,30)	58,34 (20,32)
Median (min; max)	59,38 (1,2; 90,6)	61,81 (10,1; 89,2)
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i>	n = 57	n = 60
Mittelwert (SD)	-0,27 (14,84)	2,85 (15,00)
Median (min; max)	-1,73 (-62,0; 34,4)	1,22 (-29,5; 50,7)
<i>Gruppenunterschied der Veränderungen</i>		k. A.
Effektmaß [95%-KI]		0,2605
p-Wert ²⁾		

¹⁾ Wertebereich zwischen 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren. Erhoben durch Eltern/Betreuungspersonen.

²⁾ t-Test.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; QoLISSY: Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire; SD: Standardabweichung.