

## 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 04.09.2023 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 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

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 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	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 RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 52 Wochen herangezogen.

### Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studien BMN 111-206 und BMN 111-301 (nachfolgend als Studie 206 bzw. 301 bezeichnet). Für eine Einschätzung der Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid werden Teilergebnisse der vom pU vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet. Diese enthalten zusätzlich zu den genannten Studien Daten aus den Studien BMN 111-901, BMN 111-202, BMN 111-205, BMN 111-208 und BMN 111-302.

### **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 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. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Achondroplasie ab einem Alter von 2 Jahren. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation (Kohorte 1: Alter  $\geq 2$  bis < 5 Jahre, 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 16 im Vergleichsarm) herangezogen. Die Kohorten 2 und 3 werden nachfolgend daher nicht mehr betrachtet. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 wurden zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Vosoritid oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes 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 und Morbidität erhoben.

Im Folgenden wird die relevante Teilpopulation der Studie 206 – d. h. Kohorte 1 der Studie 206 – aus Gründen der vereinfachten Darstellung nur noch mit „Studie 206“ bezeichnet.

### **Studie 301**

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine doppelblinde RCT der Phase III mit einer Dauer von 52 Wochen zur Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu Placebo bei Kindern im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, welche zum Studieneintritt aktive Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Beobachtungsstudie BMN 111-901 waren und für die nach vorheriger Teilnahme an der Studie BMN 111-901 eine Wachstumserhebung (inkl. Körpergröße) über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vorlag. Zudem durften die Epiphysen noch nicht geschlossen sein und die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit musste einen Wert von  $\geq 1,5$  cm/Jahr aufweisen.

In der Studie 301 wurden insgesamt 60 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 61 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert.

Die Behandlung mit Vosoritid erfolgte zulassungskonform. Im Vergleichsarm erfolgte 1-mal täglich eine subkutane Injektion mit Placebo. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 301 ausgegangen.

Der primäre Endpunkt der Studie 301 war die Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse***

Das Anwendungsgebiet von Vosoritid umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die relevante Teilpopulation der Studie 206 umfasst Kinder im Alter zwischen 2 bis  $< 5$  Jahren, in die Studie 301 wurden Patientinnen und Patienten von 5 bis  $< 18$  Jahren eingeschlossen. Bis auf das Alter unterscheiden sich die Populationen der Studie 206 und der Studie 301 nicht maßgeblich.

Zwar liegen keine Überschneidungen zwischen den Altersgruppen der Studien 206 und 301 vor, jedoch stützt die Betrachtung der Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter bei Studienbeginn für den in der vorliegenden Bewertung maßgeblichen (und altersadjustierten) Endpunkt Körpergröße (z-Score) eine metaanalytische Zusammenfassung. Es gibt zudem innerhalb der jeweiligen Studie keinen Hinweis darauf, dass eine bedeutsame Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei Studienbeginn für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte vorliegt. In der vorliegenden Datensituation wird somit angenommen, dass eine Metaanalyse der Studien 206 und 301 sinnvoll und durchführbar ist. Wo möglich und sinnvoll, werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der relevanten Studien 206 und 301 metaanalytisch zusammengefasst.

## **Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien 206 und 301 jeweils als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund dessen können für die Endpunkte funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für Endpunkte, die nicht metaanalytisch zusammengefasst werden können bzw. bei denen eine Zusammenfassung nicht sinnvoll ist, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle Endpunkte, bei denen eine metaanalytische Zusammenfassung möglich und sinnvoll ist, können maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten keine Ereignisse auf. In den Studien 206 und 301 zeigen sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Körpergröße (z-Score)*

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC. Dieser Vorteil resultiert für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahren (Studie 206) unter Vosoritid-Behandlung aus einem durchschnittlichen Wachstum um 6,38 cm, während die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm um 5,41 cm wuchsen (Differenz: 0,96 cm). Patientinnen und Patienten  $\geq 5$  Jahre (Studie 301) wuchsen durchschnittlich um 5,86 cm unter Vosoritid-Behandlung und 4,29 cm unter Placebo (Differenz: 1,57 cm). Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigen, dass der Effekt nachhaltig ist, und stellen die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.

### *Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)*

Für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM), zeigt sich in der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie 301 liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY)*

Die Endpunkte Bewältigung und Einstellungen (The Quality of Life of Short Stature Youth [QoLISSY]) wurden ausschließlich in der Studie 301 erhoben. Es liegen ausschließlich geeignete Daten für Kinder im Alter  $\geq 8$  Jahre aus der patientenberichteten Version vor. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *QoLISSY und PedsQL*

Die Instrumente QoLISSY und PedsQL wurden ausschließlich in der Studie 301 erhoben. Es liegen ausschließlich geeignete Daten für Kinder im Alter  $\geq 8$  Jahre aus der patientenberichteten Version vor. Es zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels QoLISSY bzw. PedsQL, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

In der Studie 206 traten in den Endpunkten schwere UEs und Abbruch wegen UEs keine Ereignisse auf. Für die schweren UEs und den Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Studie 301 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 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 für diese Endpunkte nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 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.

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

Für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ergibt sich aus der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein positiver Effekt der Vosoritid-Behandlung im Endpunkt Körpergröße (z-Score). Die unterstützende Betrachtung der Langzeitdaten aus den Studien 901/301/302 (2-Jahres-Vergleich gegenüber Placebo), 206/208 (bis zu 2,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline), 301/302 (bis zu 3,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) bzw. 202/205 (bis zu 7 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) zeigt, dass der Effekt auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist. Über einen längeren Zeitraum als 7 Jahre können aufgrund niedriger Patientenzahlen zu den späteren Erhebungszeitpunkten keine Aussagen getroffen werden. Insgesamt stellen die Langzeitdaten die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) ist schwer abschätzbar, was eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bedeutet. Zudem liegen bisher noch keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, welche Vosoritid durchgängig ab dem Alter von 2 Jahren bis zum Verschluss der Wachstumsfugen erhalten haben. Damit ist auch die letztendlich durch eine Vosoritid Behandlung erreichbare finale Gesamtgröße derzeit noch nicht genau bekannt. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht quantifizieren.

Auf Endpunktebene ergibt sich für die Körpergröße (z-Score) zunächst ein Beleg für einen Zusatznutzen. Die Betrachtung der Körpergröße (z-Score) erlaubt jedoch allenfalls einen indirekten Rückschluss auf den Effekt einer Vosoritid-Behandlung auf die mit der Achondroplasie assoziierten Folgekomplikationen und funktionellen Beeinträchtigungen. Endpunkte, welche Folgekomplikationen oder funktionelle Beeinträchtigungen direkt erfassen, wurden in den vorliegenden Studien jedoch nicht erhoben bzw. zeigten keine statistisch signifikanten Effekte zum Vorteil von Vosoritid. Zudem liegen auch für die weiteren anthropometrischen Endpunkte (Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten), welche Achondroplasie-assoziierte Merkmale abbilden keine geeigneten Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen der vom pU vorgelegten Operationalisierung zeigt sich allerdings keine Veränderung des disproportionierten Wachstums. Daraus ergeben sich Limitationen in der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

In den Endpunkten, für die eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien 206 und 301 nicht möglich bzw. sinnvoll war, ergaben sich auf Ebene der einzelnen Studien weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Vosoritid.

Aufgrund der vorangehend beschriebenen Limitationen wird in der Gesamtschau maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ausgesprochen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren 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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie <sup>b</sup> ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	BSC <sup>c</sup>	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<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, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. d. Für Patientinnen und Patienten im Alter <math>\geq 15</math> Jahre bei Behandlungsbeginn liegen keine Daten vor. 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.