

# Vosoritid (Achondroplasie)

Addendum zum Projekt A23-92  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left and right are in various shades of blue and grey.

**ADDENDUM**

Projekt: A24-08

Version: 1.0

Stand: 26.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1706

DOI: 10.60584/A24-08

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Vosoritid (Achondroplasie) – Addendum zum Projekt A23-92

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

09.01.2024

## **Interne Projektnummer**

A24-08

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-08>

## **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); Addendum zum Projekt A23-92 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-08>.

### **Schlagwörter**

Vosoritid, Achondroplasie, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03583697, NCT03197766, NCT03424018, NCT02055157, NCT02724228, NCT03989947, NCT01603095

### **Keywords**

Vosoritide, Achondroplasia, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03583697, NCT03197766, NCT03424018, NCT02055157, NCT02724228, NCT03989947, NCT01603095

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Lukas Gockel
- Anna-Katharina Barnert
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Elternberichtete Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 8</math> Jahre zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Elternberichtete Auswertungen des QoLISSY für die Altersgruppe <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 8</math> Jahre zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Auswertungen des ITQoL zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....</b>	<b>7</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>12</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>13</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, $\geq 5$ bis $< 8$ Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, $\geq 5$ bis $< 8$ Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	6
Tabelle 3: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, $\geq 2$ bis $< 5$ Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	9
Tabelle 4: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, $\geq 2$ bis $< 5$ Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC.....	11
Tabelle 5: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITQoL	Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoLISSY	The Quality of Life of Short Stature Youth
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.01.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-92 (Vosoritid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung des Fragebogens Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire-97 (ITQoL) unter der Berücksichtigung der Angaben des Dossiers [2] sowie der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen [3]. Darüber hinaus umfasst der Auftrag die Bewertung der bereits mit dem Dossier vorgelegten und in der Nutzenbewertung A23-92 fälschlicherweise als fehlend beschriebenen Analysen der elternberichteten Versionen der Instrumente Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) sowie The Quality of Life of Short Stature Youth (QoLISSY) für die Altersgruppe  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahre der Studie BMN 111-301. Durch die nachträgliche Bewertung wird der Fehler in der Nutzenbewertung A23-92 somit korrigiert.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A23-92 wurden die randomisierten kontrollierten Studien BMN 111-206 und BMN 111-301 zur 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, herangezogen [1].

### **PedsQL bzw. QoLISSY (Altersgruppe $\geq 5$ bis $< 8$ Jahre)**

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. des Morbiditätsendpunktes Bewältigung und Einstellungen legt der pU in seinem Dossier für die Studie BMN 111-301 (Patientinnen und Patienten im Alter  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahre) die Instrumente PedsQL und QoLISSY jeweils in einer patientenberichteten sowie einer elternberichteten Version vor. In der Nutzenbewertung A23-92 wurden die direkt patientenberichteten Versionen der Instrumente bevorzugt zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen. Die patientenberichteten Versionen wurden jedoch lediglich bei Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 8$  bis  $< 18$  Jahren erhoben, die elternberichteten Versionen hingegen wurden bereits ab einem Alter von  $\geq 5$  Jahren erhoben. Da die Altersgruppe  $\geq 8$  bis  $< 18$  Jahre hinreichend durch die patientenberichteten Versionen des PedsQL bzw. QoLISSY abgebildet ist, wurden in der Nutzenbewertung A23-92 die elternberichteten Versionen lediglich für die Altersgruppe  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahre in Betracht gezogen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wies der pU darauf hin, dass (entgegen der Beschreibung in A23-92) separate Auswertungen für die Instrumente PedsQL bzw. QoLISSY für die Altersgruppe  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahre bereits zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung im Dossier (Anhang Modul 4 A) vorlagen [2]. Im Rahmen einer Fehlerkorrektur werden nachfolgend die Auswertungen der elternberichteten Version des PedsQL und QoLISSY für die Altersgruppe  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahre der Studie BMN 111-301 für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **ITQoL ( $\geq 2$ bis $< 5$ Jahre)**

Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten der Studie BMN 111-206 (Patientinnen und Patienten im Alter 0 bis  $< 5$  Jahre) zieht der pU das Instrument ITQoL heran. Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Nutzenbewertung A23-92 legt er in seinem Dossier separate Auswertungen des ITQoL für die Altersgruppe  $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahre vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen konnte die Validität des ITQoL zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht beurteilt werden. Der ITQoL wurde daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Mit seiner Stellungnahme reicht der pU die in der Studie verwendete Version des ITQoL nach. Die Bewertung des ITQoL wird nachfolgend vorgenommen.

## **Vorliegende Analysen**

Der pU legt für den PedsQL, den QoLISSY sowie den 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.

### **2.1 Elternberichtete Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe $\geq 5$ bis $< 8$ Jahre zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

In der Nutzenbewertung A23-92 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bereits für Patientinnen und Patienten  $\geq 8$  Jahre anhand der selbstberichteten Version des PedsQL bewertet. Nachfolgend wird auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahren anhand der elternberichteten Version des PedsQL bewertet.

#### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, wird insgesamt als hoch bewertet. Dies begründet sich in großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen ( $> 5$  Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials kann für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL, maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

#### ***Ergebnisse***

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse für die elternberichtete Version des PedsQL für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahren zusammen.

Tabelle 1: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität,  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	Endpunktkategorie	N <sup>a</sup>	Werte	Änderung	N <sup>a</sup>	Werte	
Endpunkt		Studienbeginn MW (SD)	zu Woche 52 MW (SD)		Studienbeginn MW (SD)	zu Woche 52 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>BMN 111-301</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
PedsQL (elternberichtet) <sup>c, d</sup>							
Gesamtscore	30	71,63 (16,82)	-1,73 (18,00)	21	70,94 (16,76)	0,41 (12,68)	-2,15 [-11,32; 7,03]; 0,640
körperliche Funktion	30	69,96 (23,40)	-3,91 (24,19)	21	69,70 (19,39)	0,00 (17,20)	-3,92 [-16,27; 8,44]; 0,527
emotionale Funktionalität	30	72,83 (17,25)	4,50 (20,48)	21	76,96 (17,24)	0,95 (13,10)	3,55 [-5,91; 13,01]; 0,455
soziale Funktionalität	30	68,50 (19,08)	-2,50 (20,88)	21	65,00 (22,91)	4,52 (18,36)	-7,02 [-18,40; 4,35]; 0,220
schulische Funktionalität	30	76,17 (16,49)	-3,67 (18,75)	21	72,83 (21,99)	-3,57 (15,98)	-0,10 [-10,20; 10,01]; 0,985
<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. keine Angabe zur Berechnung des p-Werts, basierend auf einem Vergleich der eigenen Berechnungen mit den Berechnungen des pU im Rahmen der Dossierbewertung A23-92 vermutlich t-Test</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. umfasst Patientinnen und Patienten im Alter <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 8</math> Jahre</p> <p>BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben durch die elternberichtete Version des PedsQL, zeigt sich bei Kindern im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahren weder im Gesamtscore noch in den einzelnen Funktionen ein 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.

#### *Subgruppen und andere Effektmodifikatoren*

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der in A23-92 beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

## **2.2 Elternberichtete Auswertungen des QoLISSY für die Altersgruppe $\geq 5$ bis $< 8$ Jahre zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

In der Nutzenbewertung A23-92 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Morbiditätsendpunkt Bewältigung und Einstellungen für Patientinnen und Patienten  $\geq 8$  Jahre auf Grundlage der selbstberichteten Version des QoLISSY bewertet. Nachfolgend wird auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Endpunkt Bewältigung und Einstellungen anhand der elternberichteten Version des QoLISSY für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahren bewertet.

### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial für den Morbiditätsendpunkt Bewältigung und Einstellungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils erhoben mittels QoLISSY, wird insgesamt als niedrig bewertet. Für diese Endpunkte können somit maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Ergebnisse***

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des Morbiditätsendpunktes Bewältigung und Einstellungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahren, welche anhand der elternberichteten Version des QoLISSY erhoben wurden.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität,  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	
<b>BMN 111-301</b>							
<b>Morbidity</b>							
Bewältigung und Einstellungen (QoLISSY [elternberichtet]) <sup>c, d</sup>							
Bewältigung	28	47,23 (19,93)	-1,26 (13,30)	22	38,70 (19,27)	4,38 (18,74)	-5,64 [-14,75; 3,47]; 0,219
Einstellungen	30	65,93 (27,80)	-1,46 (23,65)	22	68,48 (27,40)	-4,26 (25,54)	2,80 [-10,99; 16,60]; 0,685
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
QoLISSY (elternberichtet) <sup>c, d</sup>							
Gesamtscore	31	56,68 (16,61)	-0,90 (16,98)	23	55,70 (20,40)	3,58 (14,47)	-4,47 [-13,29; 4,35]; 0,314
Körperlich	31	47,96 (19,28)	-3,06 (21,28)	23	44,27 (21,97)	3,84 (16,71)	-6,90 [-17,66; 3,85]; 0,203
Sozial	31	56,86 (20,59)	0,62 (19,27)	23	57,85 (21,08)	6,89 (16,88)	-6,27 [-16,37; 3,83]; 0,219
Emotional	31	65,22 (16,71)	-0,24 (16,68)	23	64,98 (23,31)	0,00 (14,66)	-0,25 [-9,00; 8,51]; 0,955
Zukunft	29	70,78 (25,59)	2,67 (20,22)	22	75,00 (32,51)	0,68 (19,17)	1,99 [-9,25; 13,23]; 0,723
Auswirkungen	31	58,27 (21,02)	-4,16 (17,39)	23	59,48 (21,45)	1,09 (16,87)	-5,24 [-14,73; 4,24]; 0,272
<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. keine Angabe zur Berechnung des p-Werts, basierend auf einem Vergleich der eigenen Berechnungen mit den Berechnungen des pU im Rahmen der Dossierbewertung A23-92 vermutlich t-Test</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine geringere Morbidity / bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. umfasst Patientinnen und Patienten im Alter <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 8</math> Jahre</p> <p>BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QoLISSY The Quality of Life of Short Stature Youth; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Sowohl für den Morbidityendpunkt Bewältigung und Einstellungen als auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, jeweils erhoben mittels der elternberichteten Version des QoLISSY, zeigt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 8$  Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Subgruppen und andere Effektmodifikatoren*

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der in A23-92 beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

### **2.3 Auswertungen des ITQoL zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

In seiner Stellungnahme legt der pU weitere Information zum ITQoL vor. Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die Erhebung erfolgte ausschließlich 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 verwenden Items, welche eine globale Veränderung erfassen, den Bezugszeitraum 1 Jahr. Diese Items 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 [4]. Erhoben wurde der ITQoL in der Studie BMN 111-206 jeweils zu Baseline, Woche 26, Woche 52 und bei einem vorzeitigem Studienabbruch.

In der vorliegenden Fragestellung werden die Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, zur Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid + BSC im Vergleich mit BSC herangezogen. Jedoch erfasst der ITQoL 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.

#### ***Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, wird insgesamt als hoch bewertet. Dies begründet sich im hohen Anteil (> 10 %) an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden bzw. großer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Für die Subskala „mit anderen zurechtkommen“ liegen 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. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können für den Endpunkt

gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Ergebnisse***

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahren zusammen.

Tabelle 3: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität,  $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	
<b>BMN 111-206</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
ITQOL <sup>c, d</sup>							
allgemeine Gesundheit	12	82,67 (17,71)	5,42 (16,85)	12	82,14 (15,90)	3,75 (17,60)	1,67 [-12,92; 16,25]; 0,815
körperliche Fähigkeiten	14	68,44 (31,25)	7,38 (23,94)	14	77,90 (21,07)	-6,01 (9,83)	13,39 [-1,19; 27,96]; 0,070
Wachstum und Entwicklung	14	77,00 (17,22)	3,66 (9,05)	14	76,17 (13,95)	4,82 (11,62)	-1,16 [-9,25; 6,93]; 0,770
Schmerzen	14	87,78 (14,39)	-1,19 (20,11)	14	82,22 (12,94)	-1,19 (20,37)	0,00 [-15,73; 15,73]; > 0,999
Temperament und Stimmung	14	82,41 (9,27)	0,86 (4,76)	14	82,87 (8,49)	4,79 (9,60)	-3,93 [-9,92; 2,07]; 0,186
Verhalten	14	83,75 (11,60)	0,00 (9,81)	13	78,75 (15,79)	2,73 (23,36)	-2,73 [-17,55; 12,10]; 0,702
Gesamtverhalten	14	87,00 (15,56)	2,14 (19,29)	13	86,67 (19,24)	1,15 (21,42)	0,99 [-15,15; 17,12]; 0,901
mit anderen zurechtkommen	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>						
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	14	66,11 (13,57)	3,05 (12,44)	13	65,11 (21,00)	-1,07 (15,43)	4,12 [-6,96; 15,19]; 0,451
Veränderung der Gesundheit <sup>f</sup>	13	3,86 (0,66)	0,15 (0,69)	13	3,50 (0,85)	0,08 (0,64)	0,08 [-0,46; 0,62]; 0,771
<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. keine Angabe zur Berechnung des p-Werts, basierend auf einem Vergleich der eigenen Berechnungen mit den Berechnungen des pU im Rahmen der Dossierbewertung A23-92 vermutlich t-Test</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. umfasst Patientinnen und Patienten im Alter <math>\geq 24</math> bis <math>&lt; 60</math> Monate</p> <p>e. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (<math>&gt; 15</math> Prozentpunkte) hinsichtlich der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Unbenommen dessen zeigt sich auch in dieser Subskala kein statistisch signifikanter Effekt.</p> <p>f. Es bestehen Unsicherheiten, ob für diese Subskala des ITQoL eine sachgerechte Transformation der Ergebnisse erfolgte.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ITQOL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;</p>							



Für die Subskala „Veränderung der Gesundheit“ erscheinen die durch den pU angegebenen Mittel- sowie Extremwerte (Minimum: 3; Maximum 5), bei einer Skala von 0 bis 100, für diese Subskala sehr niedrig. Es bestehen Unsicherheiten, ob für diese Subskala des ITQoL eine sachgerechte Transformation der Ergebnisse erfolgte.

Aufgrund von großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, liegen für die Subskala „mit anderen zurechtkommen“ keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem ITQoL, zeigen sich in allen weiteren Subskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Subgruppen und andere Effektmodifikatoren*

Tabelle 4 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Vosoritid + BSC mit BSC für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, bei Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahren zusammen.

Tabelle 4: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität,  $\geq 2$  bis  $< 5$  Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>BMN 111-206</b>							
<b>Temperament und Stimmung (ITQoL)<sup>c</sup></b>							
Geschlecht							
männlich	6	81,5 (10,2)	1,1 (4,7)	7	77,0 (7,5)	10,9 (6,1)	-9,84 [-16,56; -3,12]; 0,008 SMD -1,67 [-2,93; -0,35]
weiblich	8	83,2 (9,0)	0,7 (5,1)	7	88,0 (5,6)	-1,3 (8,7)	2,04 [-5,79; 9,86]; 0,854
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,021 <sup>d</sup>
Alter bei Studienbeginn [Monate]							
24 bis < 36	8	81,9 (7,9)	-1,7 (4,3)	3	73,6 (9,1)	11,6 (4,9)	-13,31 [-20,12; -6,51]; 0,002 SMD -2,74 [-4,52; -0,88]
36 bis < 60	6	82,9 (11,3)	4,3 (2,8)	11	85,2 (6,9)	2,9 (9,9)	1,38 [-5,53; 8,29]; 0,672
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,021 <sup>d</sup>
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b. keine Angabe zur Berechnung des p-Werts, basierend auf einem Vergleich der eigenen Berechnungen mit den Berechnungen des pU im Rahmen der Dossierbewertung A23-92 vermutlich t-Test							
c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).							
d. p-Wert aus Varianzanalyse mit entsprechendem Interaktionsterm							
BSC: Best supportive Care; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz							

Für die Subskala Temperament und Stimmung des ITQoL zeigen sich Effektmodifikationen durch das Merkmal Geschlecht und durch das Merkmal Alter bei Studienbeginn.

Die Effektmodifikationen sind ohne eine Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Aufgrund der beschriebenen Limitation werden die Subgruppenergebnisse dieser Merkmale nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation.

## 2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Vosoritid aus der Dossierbewertung A23-92 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Vosoritid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-92 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: 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 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	BSC <sup>c</sup>	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. 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>.
2. BioMarin International. Vosoritid (Achondroplasie); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 11.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/992/#dossier>.
3. BioMarin International. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1682: Vosoritid (Achondroplasie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/992/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. HealthActCHQ. ITQOL: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire [online]. 2021. URL: <https://www.healthactchq.com/survey/itqol>.