

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Elosulfase alfa (Vimizim<sup>®</sup>)*

BioMarin Europe Limited

## **Modul 4 A**

*Behandlung von Mukopolysaccharidose IVA (Morquio  
A Syndrom, MPS IVA)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	34
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	36
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	37
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	39
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	41
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	43
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	44
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	44
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	47
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	48
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	48

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	48
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	48
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	49
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	49
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	52
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	52
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	52
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	53
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	53
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	55
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	55
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	55
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	56
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	56
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	56
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	57
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	57
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	57
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	57
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	57
4.4.2.1	Methoden .....	58
4.4.2.1.1	Hintergrund .....	58
4.4.2.1.2	Fragestellung .....	60
4.4.2.1.3	Informationsbeschaffung.....	62
4.4.2.1.4	Informationssynthese und –analyse .....	62
4.4.2.1.4.1	Beschreibung des Designs und der Methoden der eingeschlossenen Studien .....	62
4.4.2.1.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Einzelstudien .....	63
4.4.2.1.4.3	Sensitivitätsanalysen.....	69
4.4.2.1.4.4	Subgruppenanalysen .....	70
4.4.2.2	Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.4.2.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	72
4.4.2.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	77
4.4.2.2.3	Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	90
4.4.2.2.4	Ergebnisse der klinischen Studien – Ausdauer (6MWT).....	91
4.4.2.2.5	Ergebnisse der klinischen Studien – Ausdauer (3MSCT).....	99
4.4.2.2.6	Ergebnisse der klinischen Studien – Lungenfunktion (FVC, FEV <sub>1</sub> , MVV) .....	105
4.4.2.2.7	Ergebnisse der klinischen Studien – Funktionsfähigkeit in Alltagsaktivitäten (MPS HAQ) .....	122
4.4.2.2.8	Ergebnisse der klinischen Studien – Sicherheit (UE, SUE, Studienabbrüche).....	133
4.4.2.2.9	Subgruppenanalysen .....	144

4.4.2.2.10 Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen..	158
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	168
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	169
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	169
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	169
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	169
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....	170
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	171
4.7 Referenzliste.....	172
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>181</b>
<b>Anhang 4-C : Suchstrategien – Suche in Studienregistern .....</b>	<b>183</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>184</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>185</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>186</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>209</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte .....	16
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse aller Endpunkte für behandelte Patienten (MOR-005) und unbehandelte Patienten (MOR-001) nach 2 Jahren .....	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	45
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	49
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	50
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	51
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	51
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	53
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	54
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	56
Tabelle 4-24: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte .....	64
Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf .....	73
Tabelle 4-27: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien zum natürlichen Verlauf von MPS IVA.....	79
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Studien zum natürlichen Verlauf von MPS IVA .....	80
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.....	88
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien .....	90
Tabelle 4-35: Operationalisierung der Langzeitwirksamkeit – Ausdauer (6MWT) .....	91
Tabelle 4-36: Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	93
Tabelle 4-37: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	93
Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	95
Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (6MWT) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	95
Tabelle 4-40: Operationalisierung der Langzeitwirksamkeit – Ausdauer (3MSCT) .....	99
Tabelle 4-41: Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (3MSCT [stairs/m]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	101

Tabelle 4-42: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (3MSCT [Stufen/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	101
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (3MSCT [Stufen/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	103
Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (3MSCT [Stufen/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW) .....	103
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Langzeitwirksamkeit – Lungenfunktion (FVC, FEV <sub>1</sub> , MVV) .....	105
Tabelle 4-46: Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FVC) [L] in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	107
Tabelle 4-47: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FVC [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	107
Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FVC [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	109
Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FVC [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	110
Tabelle 4-50: Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> ) [L] in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	111
Tabelle 4-51: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	112
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	113
Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	114

Tabelle 4-54: Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (MVV) [L/min] in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	115
Tabelle 4-55: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (MVV [L/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW).....	116
Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (MVV [L/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)...	117
Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (MVV [L/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW).....	118
Tabelle 4-58: Operationalisierung der Lebensqualität – MPS HAQ .....	122
Tabelle 4-59: Veränderung im MPS HAQ nach 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) im Vergleich zur Studie MOR-001 .....	125
Tabelle 4-60: Veränderung in der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen bei unbehandelten Patienten (MOR-001) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-001 ITT) .....	128
Tabelle 4-61: Vergleich der Veränderung in der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen bei unbehandelten Patienten (MOR-001) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT).....	129
Tabelle 4-62: Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen Parametern für die Funktionsfähigkeit und MPS HAQ – ITT-Population in Woche 120.....	130
Tabelle 4-63: Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen der Veränderung bezüglich 6MWT, FVC und der MPS HAQ-Domänen von Baseline bis Woche 120 – ITT-Population.....	131
Tabelle 4-64: Operationalisierung der Langzeitsicherheit – unerwünschte Ereignisse .....	133
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Woche 120 für Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005, Sicherheitspopulation).....	135
Tabelle 4-66: Inzidenz von behandlungsspezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse und <i>Preferred Term</i> ( $\geq 10$ % in einer der Gruppen) in Woche 120 für Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005, Sicherheitspopulation).....	137
Tabelle 4-67: Inzidenz Therapie-assoziiertes unerwünschter Ereignissen nach Systemorganklasse und <i>Preferred Term</i> ( $\geq 10$ % in einer der Gruppen) in Woche 120 für Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005, Sicherheitspopulation).....	141
Tabelle 4-68: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $\leq 200$ m im 6MWT) in der gepoolten ITT-Population .....	150
Tabelle 4-69: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $> 200$ m im 6MWT) in der gepoolten ITT-Population .....	151

Tabelle 4-70: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $\leq 200$ m im 6MWT) in der gepoolten MPP-Population .....	152
Tabelle 4-71: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $> 200$ m im 6MWT) in der gepoolten MPP-Population .....	153
Tabelle 4-72: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $\leq 200$ m im 6MWT) in der ITT-QW-QW-Population .....	154
Tabelle 4-73: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $> 200$ m im 6MWT) in der ITT-QW-QW-Population .....	155
Tabelle 4-74: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $\leq 200$ m im 6MWT) in der MPP-QW-QW-Population .....	156
Tabelle 4-75: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $> 200$ m) in der MPP-QW-QW-Population.....	157
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	169
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-004.....	186
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-005.....	197
Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	210

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	47
Abbildung 3: Aufschlüsselung der untersuchten Populationen und Subgruppen .....	71
Abbildung 4: Design der Studien MOR-004 und MOR-005 .....	82
Abbildung 5: Patientendisposition in den Studien MOR-004 und MOR-005 .....	83
Abbildung 6: Mittlere Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76/Jahr 1 und Woche 120/Jahr 2 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT/MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT/MPP) ..	97
Abbildung 7: Mittlere Änderung im 6MWT von Baseline bis Woche 120: ITT QW-QW und MPP QW-QW .....	97
Abbildung 8: Items des MPS HAQ zeigen Beeinträchtigungen bei Baseline (Score < 1) ....	123
Abbildung 9: Änderung bei der Domäne „Eigenständigkeit“ gegenüber Baseline nach 1 und 2 Jahren .....	127
Abbildung 10: Veränderung bei der Domäne „Mobilität“ gegenüber Baseline nach 1 und 2 Jahren .....	128
Abbildung 11: Veränderung bei der Domäne „Betreuungsbedarf“ gegenüber Baseline nach 1 und 2 Jahren .....	130
Abbildung 12: Veränderungen im 6MWT gegenüber Baseline (Meter) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population.....	145
Abbildung 13: Veränderungen im 3MSCT gegenüber Baseline (Stufen) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population.....	146
Abbildung 14: FVC-Veränderungen gegenüber Baseline (L) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population.....	147
Abbildung 15: FEV <sub>1</sub> -Veränderungen gegenüber Baseline (L) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population.....	148
Abbildung 16: MVV-Veränderungen gegenüber Baseline (L/min) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population.....	149
Abbildung 17: Patientenfluss in Studie MOR-004/005 .....	208

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3MSCT	3-Minuten-Treppensteigen-Test
6MWT	6-Minuten-Gehtest
12MWT	12-Minuten-Gehtest
ANCOVA	Kovarianzanalyse
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Kronisch obstruktive Lungenerkrankung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekundenvolumen
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GAG	Glykosaminglykane
GALNS	<i>N</i> -Acetylgalactosamin-6-Sulfatase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IAR	Infusionsbedingte Reaktion
IQWiG	Institut zur Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MID	Minimale klinisch relevante Änderung
MPP	Modified per protocol
MPS HAQ	Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire
MPS IVA	Mucopolysaccharidose Typ IVA, Morquio A
MPS VI	Mucopolysaccharidose Typ VI, Morteaux-Lamy-Syndrom
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVV	Maximal erreichbares Atemzeitvolumen
QW	Einmal wöchentlich
QOW	Alle zwei Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
rh GALNS	Rekombinante Form der humanen <i>N</i> -Acetylgalactosamin-6-Sulfatase

SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB V	Sozialgesetzbuch V
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Bei Mukopolysaccharidose IVA (MPS IVA, Morquio-A-Syndrom) handelt es sich um eine äußerst seltene, schwere Multisystemerkrankung, welche die respiratorische Funktion, das kardiovaskuläre System, die Ausdauer und das muskuloskeletale System beeinträchtigt [1-3]. MPS IVA ist daher eine sehr schwerwiegende multifaktorielle Erkrankung, die mit Kleinwuchs und zunehmender Behinderung bis zur Immobilität sowie Herz-Kreislauf-Versagen und einer erheblich verminderten Lebenserwartung einhergeht [4-6]. Die Erkrankung stellt für die Patienten eine hohe Krankheitslast dar, die mit einer deutlich verringerten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten verbunden ist, wobei die normale Intelligenz jedoch erhalten bleibt. Die Progredienz der Erkrankung führt zu einer stark reduzierten Lebenserwartung; die Patienten werden im Durchschnitt nicht älter als 25 Jahre und nur 5 % der Patienten leben länger als 40 Jahre [5].

Die MPS IVA ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im lysosomalen Enzym humane *N*-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase (GALNS) verursacht wird. Elosulfase alfa (Vimizim®) ist die erste und einzige Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Ursache von MPS IVA, indem die mangelnde Enzymaktivität durch eine rekombinante Form von GALNS (rh GALNS) ersetzt wird. Dieses Enzym baut die in verschiedenen Körpergeweben angereicherten Glykosaminoglykane Keratansulfat (KS) und Chondroitin-6-sulfat (CS) ab. Elosulfase alfa behandelt also die zugrunde liegende Pathologie von MPS IVA und vermindert die obstruktive und restriktive Erkrankung der oberen und unteren Atemwege sowie die Anreicherung in Herzklappen, Hornhaut, Gewebsmakrophagen, Hyalinknorpel und anderen Bindegeweben. Infolgedessen kommt es zu einer Verbesserung der respiratorischen Funktion, des kardiovaskulären und muskuloskeletalen Systems, der Ausdauer sowie möglicherweise zu einer Verlängerung des Überlebens.

Elosulfase alfa wurde am 24. Juli 2009 als Arzneimittel für seltene Leiden entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen [7]. Bislang ist Elosulfase alfa die einzige kausale Therapie für MPS IVA. Für die Nutzenbewertung von Elosulfase alfa muss daher keine geeignete Vergleichstherapie benannt werden.

Elosulfase alfa wurde im Juni 2014 erstmals in Deutschland eingeführt und der Zusatznutzen wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beurteilt. Die frühe Nutzenbewertung beruhte auf Daten der 24-wöchigen placebokontrollierten Zulassungsstudie MOR-004 und ergab einen geringen Zusatznutzen (Entscheidung trat am 20.11.2014 in Kraft) [8]. Am 15.06.2017 nahm der G-BA den Antrag von Biomarin für eine erneute Nutzenbewertung an, die auf neuer verfügbarer Evidenz aus der Studie MOR-005 beruht [9].

Ziel dieser späten Nutzenbewertung ist es, anhand von Langzeitdaten aus der Verlängerungsstudie zu MOR-004 (MOR-005) die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa über 120 Wochen zu belegen. Die Langzeitdaten aus der Studie MOR-005 liefern neue

Belege dafür, dass Elosulfase alfa bei der langfristigen Behandlung von MPS IVA sicher und wirksam ist. Da sich bei MPS IVA-Patienten die meisten Symptome über einen längeren Zeitraum entwickeln, ist eine Studiendauer von mehr als 24 Wochen nötig, um klinisch bedeutsame Veränderungen hinsichtlich der Morbidität und Sicherheit zu zeigen. Folglich wird durch die über 120 Wochen gewonnenen Daten zu Elosulfase alfa eine wichtige Evidenzlücke geschlossen und es wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten (z. B. respiratorische Funktion und Sicherheit) erhoben, die im Rahmen der 24-wöchigen Studie nicht gezeigt werden konnten.

### Datenquellen

Die Grundlage dieser späten Nutzenbewertung bilden Daten der Studie MOR-005, einer Verlängerungsstudie zu MOR-004, die mit Daten einer Studie zum natürlichem Krankheitsverlauf (MOR-001) verglichen wurden.

In der frühen Nutzenbewertung vom Elosulfase alfa beruhte die Quantifizierung des Zusatznutzens auf der pivotalen Studie MOR-004. In der Studie MOR-004 wurden die MPS IVA-Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die beiden Behandlungsarme (Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich und Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen) und eine Placebo-Kontrollgruppe randomisiert. Die Studiendauer war auf 24 Wochen begrenzt, da länger dauernde placebokontrollierte Studien aus ethischen Gründen nicht möglich sind. Der Grund ist, dass bei Patienten mit MPS IVA häufig chirurgische Eingriffe erforderlich sind und Operationen ein Ausschlusskriterium der Studie darstellten [10]. Nach Abschluss des 24-wöchigen Studienzeitraums konnten die Patienten an der Verlängerungsstudie MOR-005 teilnehmen [7, 8].

In Teil 1 von MOR-005 setzten die Patienten aus den Behandlungsarmen der Studie MOR-004 ihre Behandlung mit Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich (QW-QW-Kohorte) oder Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen (QOW-QOW-Kohorte) fort, die Patienten aus dem Placeboarm wurden hingegen neu randomisiert und erhielten entweder Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich (PBO-QW-Kohorte) oder Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen (PBO-QOW-Kohorte). Zwischen Woche 36 und 96 wurden alle Patienten aus der Gruppe mit Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen auf Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich umgestellt. Die Gesamtdauer der Nachbeobachtung in den Studien MOR-004/005 betrug 120 Wochen.

Die Intention to treat (ITT)-Population von MOR-005 umfasst Patienten, welche die indizierte Dosis von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg über 120 Wochen erhalten haben (ITT QW-QW). Jene Patienten aus der ITT-QW-QW-Population, die sich keinen chirurgischen Eingriffen unterzogen haben und eine akzeptable Compliance von >80 % aufwiesen, werden als die modifizierte *Per-Protocol*-Population (MPP QW-QW) beschrieben. Da Ergebnisse von Ausdauertests durch orthopädische Eingriffe und die anschließende Erholungszeit beeinflusst werden können, liefert die MPP-QW-QW-Population die am wenigsten verzerrten Ergebnisse zur Beurteilung der Ausdauer. Um den Einfluss orthopädischer Eingriffe und mangelnder

Compliance auf die Ausdauer zu ermitteln, werden die Ergebnisse der MPP-Population den Ergebnissen der ITT-QW-QW-Population gegenüber gestellt.

Da die Studie MOR-005 nicht placebokontrolliert war, wurden die Ergebnisse mit denen einer entsprechenden Kohorte mit natürlichem Krankheitsverlauf aus der Studie MOR-001 verglichen. Bei der auch als MorCAP bezeichneten Studie MOR-001 handelte es sich um eine multizentrische, multinationale Querschnittsstudie, die später zur Längsschnittstudie erweitert wurde. Die Patienten in der Studie MOR-001 wurden über zwei Jahre beobachtet. Von den 353 Patienten bei Studienbeginn kamen insgesamt 79 für einen gepaarten Vergleich mit MOR-005 (MPP QW-QW) infrage. Die Zuordnung beruhte auf den Einschlusskriterien von MOR-004 (Alter  $\geq 5$  Jahre, durchschnittliche Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest (6MWT)  $\geq 30$  und  $\leq 325$  m bei Baseline, Verfügbarkeit von Langzeitdaten über 2 Jahre und keine chirurgischen Eingriffe).

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen, daher war eine systematische Literaturrecherche nicht erforderlich und es wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt.

### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen, daher muss keine Bewertung einer möglichen Verzerrung vorgenommen werden. Das Design der Studien MOR-004/005 wurde in einem CONSORT-Statement in Anhang 4-E beschrieben.

Die Studien MOR-004/005 und MOR-001 sind in Abschnitt 4.4.2 genauer beschrieben.

Die prospektiv definierten primären, sekundären, und tertiären Endpunkte wurden den patientenrelevanten Endpunkten wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität zugeordnet [11]. Die Endpunkte wurden gemäß dem Kriterium ausgewählt, signifikante und Therapie-assoziierte Wirkungen zeigen zu können.

In Tabelle 4-1 sind die bei der Nutzenbewertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Endpunktparameter
Morbidität (Nutzendimension: Abschwächung schwerwiegender Krankheitssymptome bzw. Folgekomplikationen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausdauer im 6MWT</li> <li>• Ausdauer im 3MSCT</li> <li>• Respiratorische Funktion (FVC)</li> <li>• Respiratorische Funktion (FEV<sub>1</sub>)</li> <li>• Respiratorische Funktion (MVV)</li> <li>• Verrichtung von Alltagsaktivitäten (MPS HAQ)</li> </ul>
Nebenwirkungen (Nutzendimension: Vermeidung von nicht schwerwiegenden bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul>

3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; MPS HAQ: Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS-Gesundheitsfragebogen); MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden jeweils separat dargestellt. In der Studie wurde besonderer Wert auf eine adäquate Operationalisierung der Endpunkte gelegt. Beispielsweise wurden spezielle Trainings- und Zertifizierungsprogramme entwickelt, um die Variabilität der Endpunkte für die Ausdauer „6MWT“ und „3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)“ möglichst gering zu halten. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels zweier zuvor festgelegter standardisierter Suchalgorithmen identifiziert. Infusionsreaktionen („infusion-associated reaction“, IAR), die als Nebenwirkungen von Enzymersatztherapien bekannt sind, galten ebenfalls als unerwünschte Ereignisse (UEs) von besonderem Interesse. Diese umfassten jedes UE, das nach Beginn der Infusion bis einen Tag nach Ende der Infusion auftrat, unabhängig von der Kausalitätsbewertung (auch beispielsweise ein Sturz konnte als IAR gewertet werden, wenn er innerhalb eines Tages auftrat).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elosulfase alfa erfolgte nach den Kriterien des §5 Absatz 7 (2) des 5. Kapitels der Verfo. Der Vorschlag des Instituts zur Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur quantitativen, Zielgrößen-spezifischen Operationalisierung fand dabei keine Anwendung [11, 12].

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der Studie MOR-005 führt die einmal wöchentliche Behandlung mit Elosulfase alfa 2 mg/kg zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Ausdauer im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf, was anhand einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung beim 6MWT und 3MSCT nachgewiesen wurde. Die respiratorische Funktion hatte sich nach 120 Wochen in der gepoolten Population signifikant gebessert (bestimmt

anhand von maximal erreichbarbarem Atemzeitvolumen [MVV], forcierter Vitalkapazität [FVC] und forciertem Einsekundenvolumen [FEV<sub>1</sub>]). Im Vergleich zu nicht behandelten Patienten, deren Zustand sich im Allgemeinen über zwei Jahre verschlechterte oder gleich blieb, waren signifikante Verbesserungen hinsichtlich des Betreuungsbedarfs und in den anderen untersuchten Domänen des Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) zu verzeichnen. Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden waren nach 2 Jahren vergleichsweise weniger auf einen Rollstuhl angewiesen, als unbehandelte Patienten. Darüber hinaus zeigte der Pearson-Korrelationstest, dass zwischen den Ergebnissen des MPS HAQ und den klinischen Endpunkten eine signifikante Korrelation bestand, was darauf hindeutet, dass Verbesserungen der Ausdauer und Lungenfunktion die Lebensqualität deutlich erhöhen können.

Die Grundlage dieser Nutzenbewertung bilden Ergebnisse der Verlängerungsstudie MOR-005 (MPP-QW-QW-Population), die mit Daten der Studie MOR-001 (natürlicher Krankheitsverlauf) verglichen wurden. Da es sich um eine randomisierte Studie handelt, entspricht MOR-005 gemäß der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe 1b, während MOR-001 der Evidenzstufe IIb zuzuordnen ist [11]. Die Nutzenbewertung beruhte nur auf patientenrelevanten Endpunkten. Die Daten untermauern die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, deren Grundlage die Studie MOR-004 bildete.

Das primäre Ziel von MOR-005 war die Beurteilung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa bei einmal wöchentlicher bzw. zweiwöchentlicher Gabe von 2,0 mg/kg an Patienten mit MPS IVA. Die patientenrelevanten Wirksamkeitseindpunkte umfassten Parameter zur Ausdauer, respiratorischen Funktion und zu Alltagsaktivitäten.

Die Wirksamkeitsergebnisse zur Ausdauer und respiratorischen Funktion werden für die MPP-QW-QW- und die ITT-QW-QW-Population dargestellt, d. h. für jene Patienten, welche die indizierte Dosis von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) während der gesamten 120-wöchigen Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 erhalten haben. Die Ergebnisse wurden mit denen einer entsprechenden Population aus der Studie MOR-001 verglichen. Die ITT-Population umfasst alle Patienten, welche die indizierte Dosis Elosulfase alfa erhalten haben. Um die Wirkung der Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa auf die Ausdauer beurteilen zu können, umfasste die relevante Population jene Patienten der ITT-Gruppe, die eine akzeptable Compliance von >80 % aufwiesen und sich keinem chirurgischen Eingriff unterzogen haben. Daraus ergibt sich die modifizierte *Per-Protocol*-Population (MPP).

Ergebnisse bezüglich der Sicherheit werden für alle Patienten vorgelegt, die während der Studie mindestens eine Dosis Elosulfase alfa erhalten haben, unabhängig vom Dosierungsschema (Sicherheitspopulation).

Tabelle 4-2 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse aller Endpunkte zum Vergleich von behandelten Patienten aus MOR-005 und unbehandelten Patienten aus MOR-001.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse aller Endpunkte für behandelte Patienten (MOR-005) und unbehandelte Patienten (MOR-001) nach 2 Jahren

Endpunkt Studie Population	N	Baseline	Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung <sup>4</sup>	Vergleich der Gruppen  p-Wert <sup>1</sup>
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SE)		
<b>Ausdauer (6MWT [m])</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW	41	208.8 (73.2)	39,9 (10,1)	22,9%	<b>0,0002</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP Jahr 2	25	210.4 (84.2)	-19,4 (15,2)	-6,9%	
MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW	51	209.7 (73.0)	32,0 (11,3)	18,2%	<b>0,0029</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT Jahr 2	38	207.6 (84.9)	-15,6 (11,9)	-7,2%	
<b>Ausdauer (3MSCT [Stufen/min])</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW	41	31.3 (16.4)	6,7 (2,0)	51,0%	<b>0,0407</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP Jahr 2	23	32.2 (18.12)	-0,1 (3,7)	15,3%	
MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW	51	29,9 (16,4)	5,5 (1,9)	42,8%	<b>0,0480</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT Jahr 2	33	31,3 (16,2)	-0,5 (2,8)	-0,5%	
<b>Lungenfunktion (FVC [L])</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW	42	0,95 (0,53)	0,03 (0,04)	4,03%	0,5516
MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP Jahr 2	32	1.14 (0,70)	0,05 (0,04)	5,58%	
MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW	45	0.93 (0.51)	0,04 (0,04)	4,29%	0,6254
MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT Jahr 2	32	1.14 (0,69)	0,05 (0,02)	5,58%	
<b>Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> [L])</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW	43	0,84 (0,45)	0,00 (0,04)	1,11%	0,1656
MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP Jahr 2	30	1,02 (0,62)	0,05 (0,02)	6,21%	
MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW	46	0,83 (0,43)	0,002 (0,002)	1,20%	0,1734
MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT Jahr 2	30	1,02 (0,62)	0,05 (0,02)	3,21%	

<b>Endpunkt Studie Population</b>	<b>N</b>	<b>Baseline  Mittelwert (SD)</b>	<b>Veränderun g zur Baseline  Mittelwert (SE)</b>	<b>Prozentuale Veränderung<sup>4</sup></b>	<b>Vergleich der Gruppen  p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>Lungenfunktion (MVV [L/min])</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>MPP QW-QW</i>	38	28,7 (16,9)	-1,87 (2,18)	4,81%	0,8484
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>MPP Jahr 2</i>	29	32,3 (18,1)	-2,24 (2,35)	-4,11%	
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>ITT QW-QW</i>	41	28,3 (16,4)	-1,37 (2,05)	5,80%	0,7781
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>ITT Jahr 2</i>	29	32,3 (18,1)	-2,24 (2,35)	-4,11%	
<b>Funktionalität in Alltagsaktivitäten (MPS HAQ, Domäne Betreuungsbedarf)<sup>2</sup> LS Mittelwert (SE)</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>MPP QW-QW</i>	43	24,0 (0,9)	-2,3 (1,1) p=0,0387	n/a	<b>&lt;0,05</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>MPP Jahr 2</i>	25	26,1 (0,8)	-0,3 (0,9) p=0,7734	n/a	
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>ITT QW-QW</i>	53	25,7 (0,8)	-1,9 (1,0) p=0,0617	n/a	n.s.
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>ITT Jahr 2</i>	36	26,8 (0,7)	-0,5 (0,8) p=0,5123	n/a	
<b>Funktionalität in Alltagsaktivitäten (MPS HAQ, Domäne Eigenständigkeit)<sup>2,3</sup> LS Mittelwert (SE)</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>MPP QW-QW</i>	43	2,6 (0,2)	-0,8 (0,2) p<0,0001	n/a	<b>&lt;0,001</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>MPP Jahr 2</i>	26	3,2 (0,2)	0,2 (0,2) p=0,3840	n/a	
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>ITT QW-QW</i>	53	3,1 (0,2)	-0,7 (0,2) p=0,0018	n/a	<b>&lt;0,01</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>ITT Jahr 2</i>	37	3,6 (0,2)	0,4 (0,2) p=0,1024	n/a	
<b>Funktionalität in Alltagsaktivitäten (MPS HAQ, Domäne Mobilität)<sup>2,3</sup> LS Mittelwert (SE)</b>					
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>MPP QW-QW</i>	43	3,5 (0,2)	-0,7 (0,3) p=0,0111	n/a	<b>&lt;0,05</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>MPP Jahr 2</i>	26	4,9 (0,3)	0,1 (0,3) p=0,6861	n/a	
MOR-005 (Elosulfase alfa) <i>ITT QW-QW</i>	53	4,0 (0,2)	-0,6 (0,2) p=0,0161	n/a	<b>&lt;0,05</b>
MOR-001 (natürlicher Verlauf) <i>ITT Jahr 2</i>	37	5,1 (0,3)	0,3 (0,3) p=0,3782	n/a	

Endpunkt Studie Population	N	Baseline	Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung <sup>4</sup>	Vergleich der Gruppen
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SE)		p-Wert <sup>1</sup>
<b>Funktionalität in Alltagsaktivitäten (Rollstuhlnutzung)</b>					
	N	Patienten mit Verbesserung n/N <sup>5</sup> (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert	Patienten mit Verschlechterung n/N <sup>5</sup> (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT	53	5/27 (18,5%)	3,24 [0,68; 15,44]	8/48 (16,7%)	0,74 [0,34; 1,61]
MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT Jahr 2	73	2/35 (5,7%)	0,2233	15/67 (22,4%)	0,4494
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; MPS HAQ: Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; MVV: Maximal erreichbares Atemzeitvolumen; n.s.: nicht signifikant; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>1: ANCOVA Test der least squares mittleren Veränderung</p> <p>2: Bewertet durch einen Likert Scale von 0 (überhaupt keine Schwierigkeiten) bis 10 (extrem schwierig). Negative Werte bedeuten eine Verbesserung</p> <p>3: Durchschnittswert aller Fragen</p> <p>4: Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z.B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung)</p> <p>5: Bezogen auf die Population unter risiko (Patienten mit ständiger Rollstuhlnutzung zu Baseline konnten sich nicht verschlechtern und Patienten ohne Rollstuhl zu Baseline konnten sich nicht verbessern)</p> <p>MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen.</p> <p>MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance &gt;80% und keinen Operationen</p> <p>MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR_004/005 ITT Population entspricht: ≥5 Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz ≥30 und ≤325 m bei Baseline, für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.</p> <p>ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005</p>					

### Ausdauer (6MWT, 3MSCT)

Bezüglich des 6MWT verbesserte sich bei Patienten unter der Behandlung mit Elosulfase alfa (MPP QW-QW) über zwei Jahre die Gehstrecke um 39,9 m (Standardfehler [SE] 10,1 m) gegenüber dem Ausgangswert von 208,8 m. Die durchschnittliche prozentuale Verbesserung dieser Patienten lag bei 22,2 %. Bei nicht behandelten Patienten aus der Studie MOR-001 kam es zu einer Verschlechterung um -19,3 m (SE 17,5 m) gegenüber 201,6 m bei Baseline. Die durchschnittliche prozentuale Verringerung lag bei -6,9 %. Der Unterschied erwies sich bei der Kovarianzanalyse (ANCOVA) als statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ). Für die ITT-QW-QW-Population betrug die Änderung 32,0 m (SE 11,3 m) gegenüber dem Ausgangswert von 210,9 m (18,2 %) für Elosulfase alfa im Vergleich zu einer Verschlechterung um 15,6 m (SE 11,9 m) gegenüber 206,7 m bei Baseline (-7,2 %). Diese Unterschiede erwiesen sich bei der ANCOVA als statistisch signifikant ( $p = 0,005$ ). Im systematischen Übersichtsartikel von Schrover et al. wurde für MPS IVA eine relativ gemessene mittlere minimale klinisch relevante

Änderung (MID) für den 6MWT von 7 % (Bereich 3–15 %) ermittelt [13]. Der mittlere Unterschied (MPP QW-QW) in der Gehstrecke von 22,2 % im Vergleich zur Baseline und 29,1 % gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf kann daher als klinisch relevant erachtet werden. Da die Langzeitergebnisse für behandelte Patienten kontinuierliche Verbesserungen in der Ausdauer bestätigen, was einen klinisch relevanten und patientenrelevanten Unterschied bedeutet, wird für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Hinsichtlich der Ausdauer beim 3MSCT zeigten die Ergebnisse der Studie MOR-004 nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo eine numerische Verbesserung unter der Behandlung mit Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich). Nach 120 Wochen verbesserte sich bei Patienten unter der Behandlung mit Elosulfase alfa (MPP QW-QW) die Ausdauer um 6,7 Stufen/min gegenüber dem Ausgangswert von 31,3 Schritten (durchschnittliche prozentuale Verbesserung: 51,0 %), bei nicht behandelten Patienten hingegen kam es zu einer minimalen Veränderung um -0,1 Stufen/min gegenüber 32,2 Schritten bei Baseline (durchschnittliche prozentuale Änderung: 15,3 %). Durch die ANCOVA wurde die statistische Signifikanz dieses Unterschieds belegt ( $p = 0,0236$ ). Die MID beim 3MSCT für MPS IVA-Patienten ist zwar nicht formal festgelegt, eine Delphi-Expertengruppe empfahl jedoch, dass bei diesen Patienten ein Unterschied von 20 % als klinisch bedeutsam zu erachten sei. Der Unterschied von 35,7 % im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf kann daher als klinisch relevant angesehen werden.

Der allmähliche Verlauf der Verbesserung beim 3MSCT im Vergleich zur Verbesserung beim 6MWT ist bemerkenswert und könnte darauf hindeuten, dass bei MPS IVA-Patienten der 3MSCT weniger sensitiv für kurzfristige Behandlungseffekte ist als der 6MWT [14]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Treppensteigen für MPS IVA-Patienten eine größere Herausforderung darstellt als das Gehen beim 6MWT. Gründe dafür sind der extreme Kleinwuchs und die Auswirkungen der Erkrankung an Knöcheln, Knien und Hüften sowie an den oberen Gliedmaßen, die das Treppensteigen durch Festhalten am Geländer erleichtern. Aus den Ergebnissen des 3MSCT schlussfolgernd, wird für die Behandlung mit Elosulfase alfa ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

### ***Respiratorische Funktion (FVC, FEV<sub>1</sub>, MVV)***

Bezüglich der respiratorischen Funktion ergab sich nach 24-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa vs. Placebo für die respiratorischen Parameter MVV, FVC und FEV<sub>1</sub> ein positiver Trend zugunsten von Elosulfase alfa verglichen mit Placebo, der das Signifikanzniveau allerdings nicht erreichte. Patienten, die über 2 Jahre einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, zeigten bezüglich FVC, FEV<sub>1</sub> und MVV keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber nicht behandelten Patienten ( $p = 0,55, 0,17$  und  $0,85$ ).

Eine von Hendriksz et al. durchgeführte Analyse der gepoolten MPP- und ITT-Populationen ergab eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktionswerte für behandelte Patienten (unabhängig von ihrer Dosis in den Studien MOR-004/005) im Vergleich zu nicht behandelten

Patienten aus der Studie MOR-001 ( $p < 0,05$ ) [15]. Die Daten der QW-QW-Population sind zwar am repräsentativsten, um Schlussfolgerungen zur tatsächlichen Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu ziehen, die Analyse der gepoolten Population könnte jedoch Informationen bezüglich der Patientenendpunkte unter Alltagsbedingungen beisteuern.

Der Unterschied in der Signifikanz der Ergebnisse zwischen den beiden Populationen (gepoolt signifikant gegenüber QW-QW nicht signifikant) könnte dadurch bedingt sein, dass die Fallzahl in der gepoolten Population von MOR-005 doppelt so hoch war, wie in der QW-QW Population. Somit konnten durch die höhere Power auch kleinere Unterschiede statistische Signifikanz erreichen. Zudem könnte die hohe Variabilität der Lungenfunktionsparameter bei einer geringeren Fallzahl eher dazu beigetragen haben, dass Unterschiede nicht detektiert werden.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen deuten darauf hin, dass die Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa mit einer nachhaltigen und langfristigen Verbesserung der respiratorischen Funktion assoziiert ist. Angesichts der Morbidität und Mortalität, die mit einer verschlechterten respiratorischen Funktion bei MPS IVA verbunden sind [5], haben die in der gepoolten Analyse gefundenen Verbesserungen eine besondere Bedeutung [15]. Mit der Zeit könnten diese Verbesserungen der respiratorischen Funktion bei MPS IVA-Patienten zu einer geringeren Morbidität und Mortalität führen. Parallelen zwischen MPS IVA und MPS VI lassen den Schluss zu, dass die beobachteten Effekte der Enzymersatztherapie auf Lungenfunktion und Mortalität bei MPS VI mit hoher Wahrscheinlichkeit auch langfristig bei MPS IVA zu beobachten sein werden. Dieser Befund ist potenziell von hoher klinischer Relevanz, die Größe des Effektes kann jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht eingeschätzt werden.

#### ***Alltagsaktivitäten (MPS HAQ, Rollstuhlnutzung)***

Beim MPS HAQ wurden den Patienten oder ihren Betreuern Fragen zu drei Domänen vorgelegt: Eigenständigkeit (Essen/Trinken, Mobilität, Ankleiden, Baden usw.), Betreuungsbedarf (Grad der benötigten Hilfestellung beim Essen, Baden, Ankleiden usw.) und Mobilität. Der Bereich des Gesamtscores für eine Domäne erstreckte sich von 13 (unabhängig) bis 52 (vollständig auf Hilfe angewiesen).

Im natürlichen Verlauf der MPS IVA Erkrankung führt der fortschreitende Verlust der Ausdauer, sowie die Zunahme an Schmerzen und Ermüdung nach und nach zu einer vermehrten Abhängigkeit von Rollstühlen und einem erhöhten Betreuungsbedarf [16]. Selbst simple Alltagsaktivitäten, wie z.B. sich zu waschen, das Bett zu machen oder ein Getränk einzugießen sind erschwert durch die Hypermobilität der Handgelenke, die schwache Griffstärke und die eingeschränkte Schulterbeweglichkeit. So zeigte die MOR-001 Studie zu baseline, dass 41% der Patienten sich nicht die Fingernägel schneiden können, 31% können keine Schuhe zubinden, 22% sind nicht in der Lage zu bügeln und 22% können kein Glas öffnen.

Die nach 24 Wochen durchgeführte Analyse des MPS HAQ zur Funktionsfähigkeit des Patienten bei Alltagsaktivitäten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe, in Hinblick auf „Mobilität“ und „Betreuungsbedarf“ waren jedoch positive Trends erkennbar. Außerdem nahm die Zahl der Patienten, die in

Woche 24 einen Rollstuhl benutzen, in der Placebogruppe um fünf Patienten zu, während die Anzahl in den Elosulfase alfa-Gruppen konstant blieb.

Nach 120 Wochen zeigten alle Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MPP gepoolt und QW-QW), im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen in allen drei Domänen. Nicht behandelte Patienten gaben keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Studienbeginn an. Beim Vergleich der behandelten (MPP QW-QW und gepoolt) und nicht behandelten Patienten ergaben sich für alle drei Domänen signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ).

Außerdem zeigt ein Vergleich der Ergebnisse der Studie MOR-005 aus Woche 120 mit den Studienergebnissen von MOR-001 (nach zwei Jahren), dass die Behandlung von MPS IVA mit Elosulfase alfa das Ausmaß der Krankheitsprogression und die Rollstuhlabhängigkeit vermindert. Nach 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa gaben in der Studie MOR-005 18,5 % der Patienten an, dass sie weniger stark von ihrem Rollstuhl abhängig seien, im Vergleich zu 5,7 % der Patienten einer nicht behandelten historischen Kontrollgruppe über einen vergleichbaren Zeitraum (Relatives Risiko 3,24 [95% KI 0,68; 15,44],  $p=0,2233$ ). Diese Verringerung war definiert als ein Übergang von der ständigen bzw. gelegentlichen Nutzung eines Rollstuhls zu Studienbeginn zum gelegentlichen bzw. gar keinem Rollstuhlgebrauch am Ende des Studienzeitraums. Nur 16,7 % der mit Elosulfase alfa behandelten Patienten in der Studie MOR-005 berichteten über eine vermehrte Nutzung eines Rollstuhls im Vergleich zu 22,4 % in der nicht behandelten historischen Kontrollgruppe über einen vergleichbaren Zeitraum (Relatives Risiko 0,74 [95% KI 0,34; 1,61]). Diese Zunahme war definiert als ein Übergang von der keiner bzw. gelegentlicher Nutzung eines Rollstuhls zu Studienbeginn zum gelegentlichen bzw. ständigen Rollstuhlgebrauch am Ende des Studienzeitraums.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Elosulfase alfa das Fortschreiten der Erkrankung verringert und dass sich Verbesserungen der Ausdauer in einer geringeren Rollstuhlabhängigkeit und damit einer besseren Lebensqualität und größeren Unabhängigkeit niederschlagen.

### ***Sicherheit (unerwünschte Ereignisse [UE], schwerwiegende UE [SUE])***

Hinsichtlich der Sicherheit erwies sich die Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa über 224 Wochen als gut verträglich. Es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale identifiziert. Die in der pivotalen Studie MOR-004 und in der Verlängerungsstudie MOR-005 ermittelten Sicherheitsprofile waren vergleichbar. Die häufigsten UEs (Fieber, Erbrechen und Kopfschmerzen) waren gleichzeitig auch die häufigsten injektionsassoziierten Reaktionen (IARs). SUEs entsprachen oft Begleiterkrankungen der MPS IVA oder es handelte sich dabei um bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. UEs in Form einer Überempfindlichkeitsreaktion traten überwiegend in Zusammenhang mit Infusionen auf, entsprachen den für Enzyersatztherapien bekannten Reaktionen und waren gut behandelbar. Die meisten IARs wurden von den Patienten entweder ohne Änderung der Infusionsrate toleriert oder durch Unterbrechung bzw. Abbruch der Infusion bei dieser Visite erfolgreich kontrolliert; in einigen Fällen waren zusätzliche medizinische Interventionen erforderlich. Nur sehr wenige Infusionen (unter 1 %) wurden aufgrund eines UE, das medizinisch behandelt

werden musste, unterbrochen oder abgebrochen. Zum Absetzen des Prüfpräparats aufgrund eines UE kam es nur bei einer geringen Anzahl von Patienten (2,9 %).

### ***Subgruppenanalysen***

Wie für jeden Endpunkt gezeigt, kann nicht ermittelt werden, ob eine Patientengruppe von der Behandlung mehr profitiert als die anderen Gruppen. Keine Gruppe unterschied sich statistisch signifikant von den anderen, es sind jedoch einige Trends zu erkennen. Bezüglich der Parameter für die Ausdauer (6MWT und 3MSCT) wiesen die MPP-Gruppen, insbesondere MPP QW-QW, im Vergleich zur ITT-Gruppe einheitlich über alle Altersgruppen und Schweregrade hinweg eine stärkere mittlere Veränderung gegenüber Baseline auf. Darüber hinaus zeigte die bei Baseline stärker betroffene Gruppe tendenziell größere Verbesserungen hinsichtlich der zurückgelegten Strecke sowie der Anzahl der erklommenen Stufen als Patienten, bei denen die Krankheit weniger stark ausgeprägt war. Hinsichtlich des Alters war kein Unterschied in den Behandlungsergebnissen erkennbar. Erwachsene Patienten profitierten im selben Maße, wie jüngere Patienten von der Therapie mit Elosulfase alfa [17].

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen von Elosulfase alfa zur Behandlung des seltenen Leidens MPS IVA gilt als durch die Zulassung belegt. Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist zu berücksichtigen, dass es sich bei MPS IVA um eine sehr schwerwiegende Erkrankung handelt, für die außer Elosulfase alfa kein Arzneimittel in Deutschland zugelassen ist und die zuvor hauptsächlich palliativ behandelt wurde [18]. MPS IVA ist eine schwere Multisystemerkrankung, welche die respiratorische Funktion, das kardiovaskuläre System, die Ausdauer und das muskuloskelettale System beeinträchtigt [1-3]. Die Erkrankung geht mit Kleinwuchs und zunehmender Behinderung bis zur Immobilität sowie Herz-Kreislauf-Versagen und einer erheblich verminderten Lebenserwartung einher. MPS IVA-Patienten sind gegenüber der Normalbevölkerung stark in ihrer Mobilität eingeschränkt und bei Fortschreiten der Erkrankung ist ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen. Dementsprechend ist die Mobilität für MPS IVA-Patienten von hoher Bedeutung [19] und bei einer derartig schwerwiegenden Erkrankung können bereits kleine Verbesserungen klinisch bedeutsam sein [20].

Im Rahmen einer chronischen, fortschreitenden Erkrankung führt Elosulfase alfa zu Verbesserungen der Ausdauer, die über 120 Wochen erhalten blieben. Die anhand der Ergebnisse beim 6MWT und 3MSCT nachgewiesene Verbesserung und anschließende Stabilisierung unterschied sich signifikant von der allmählichen Verschlechterung, die bei entsprechenden Subpopulationen von nicht behandelten Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf in der Studie MOR-001 beobachtet wurde. Die anfänglichen Verbesserungen der Ausdauer blieben unabhängig von der Ausdauerfähigkeit der Patienten bei Baseline, der Anwendung von Gehhilfen und vom Alter erhalten. Die Langzeitergebnisse zeigen, dass der

Nutzen der Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa anhält und den zu erwartenden Krankheitsverlauf bei MPS IVA-Patienten deutlich zu verändern scheint. Durch die in dieser Studie berichteten nachhaltigen und langfristigen Verbesserungen der Ausdauer waren die Patienten weniger von ihrem Rollstuhl abhängig, insgesamt mobiler und unabhängiger, die Belastung für die Pfleger war geringer und die Lebensqualität der Patienten hatte sich gesteigert [Hendriksz, et al., 2016]. Darüber hinaus ist unter Berücksichtigung der Progredienz von MPS IVA, die mit zunehmendem Alter zu einer Verschlechterung der respiratorischen Funktion führt, die über einen 2-Jahres-Zeitraum beobachtete Verbesserung der respiratorischen Funktion in der gepoolten Populatio bemerkenswert [Hendriksz, et al., 2013, Tomatsu, et al., 2011]. Die im gleichen Zeitraum bei nicht behandelten Patienten beobachtete Verschlechterung unterstreicht die Bedeutung der in dieser Studie festgestellten Verbesserungen. Mit der Zeit könnten diese Verbesserungen der respiratorischen Funktion bei MPS IVA-Patienten zu einer geringeren Morbidität und Mortalität führen.

Im Rahmen der Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale identifiziert. Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERTs bekannten Reaktionen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für Enzyersatztherapien bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist der Schaden durch Elosulfase alfa im Vergleich zur Wirksamkeit des Arzneimittels als gering zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen. Die seitens des IQWiG vorgeschlagenen Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens oder Schadens kommen bei Arzneimitteln für seltene Leiden nicht zur Anwendung.

Die Behandlung mit Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) erwies sich weiterhin als sicher und verträglich und es wurde bei MPS IVA-Patienten eine nachhaltige und langfristige klinische Verbesserung der Ausdauer und der Alltagsaktivitäten gezeigt. Darüberhinaus finden sich Hinweise, dass die Behandlung zu einer verbesserten Lungenfunktion und vermutlich dadurch zu einer verringerten Sterblichkeit führt und die Patienten weniger auf einen Rollstuhl angewiesen sind.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Elosulfase alfa die Progression der Erkrankung vermindert und dass sich Verbesserungen der Ausdauer in einer geringeren Rollstuhlabhängigkeit und damit einer besseren Lebensqualität und größeren Unabhängigkeit niederschlagen.

Der Zusatznutzen von Elosulfase alfa für die Behandlung von Patienten mit MPS IVA wird als beträchtlich eingestuft.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- PatientenPopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Nicht zutreffend.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur PatientenPopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Nicht zutreffend.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine

Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

---

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen

*Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

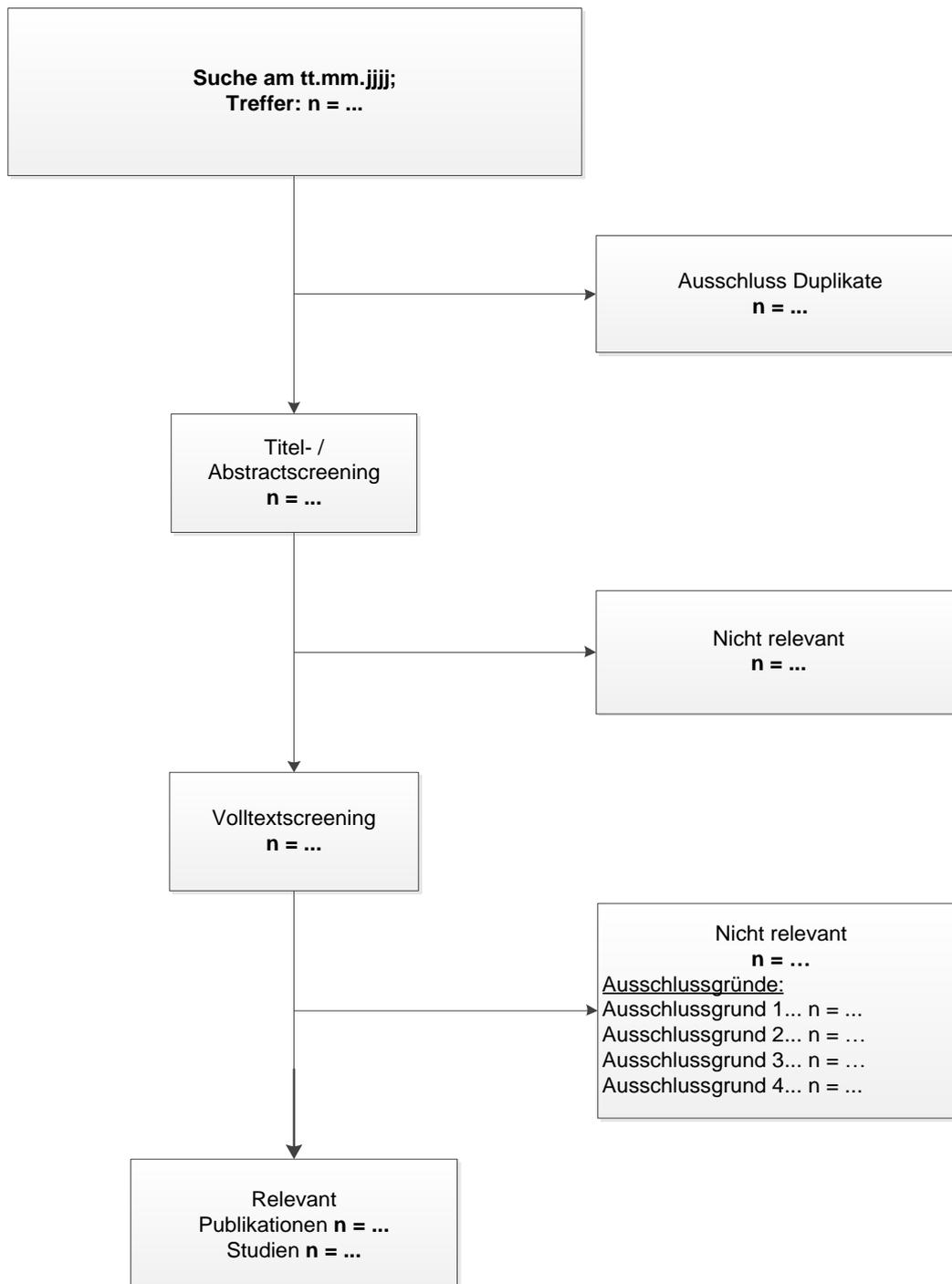


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-E.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt*

*analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.*

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-21: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Nicht zutreffend.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie*

*dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **4.4.2.1 Methoden**

##### **4.4.2.1.1 Hintergrund**

Mit der Zulassung von Elosulfase alfa (Vimizim®) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“) (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999) gilt der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch V (SGB V) mit der Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Vimizim wird anhand der im 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 der VerfO festgelegten Kriterien qualitativ bewertet [11]. Demnach liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [11].

Diese Einschränkung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden, die sich aus der Zulassung ergibt, gilt nicht, wenn die Einnahmen, die für das betreffende Arzneimittel durch die gesetzliche Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen erzielt werden, in den letzten 12 Monaten die Grenze von 50 Millionen Euro (einschließlich MwSt.) überschritten haben [21].

Für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 von Modul 4 auszufüllen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf der Zulassung und den zulassungsbegründenden Studien [22].

Der G-BA hat das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet in einem früheren Verfahren auf Grundlage der doppelblinden, placebokontrollierten 24-wöchigen Studie MOR-004 beurteilt [8]. Am 20. November 2014 fiel die Entscheidung des G-BA und ergab einen „geringen Zusatznutzen“ [8, 23].

Der G-BA sah einen Nutzen für Patienten hinsichtlich des Endpunkts 6MWT. Durch die im Verhältnis zur Langzeitprogression der Erkrankung kurzen Studiendauer, fehlende Informationen zur klinischen Relevanz und eine hohe Variabilität der Ergebnisse wurde der Nutzen jedoch als „gering“ eingestuft.

Die kurze Studiendauer von 24 Wochen führte zu nicht schlüssigen Ergebnissen bezüglich der Endpunkte 3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT), respiratorische Funktion (FEV<sub>1</sub> und MVV), Gesundheitsfragebogen MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) und anthropometrische Messungen (Körpergröße, Gewicht, Wachstumsrate usw.). Da sich diese Parameter über einen längeren Zeitraum verändern, können sie im Rahmen einer 24-wöchigen Studie nicht eingehend beurteilt werden. Die Studienergebnisse von MOR-004 für diese Endpunkte deuten auf einen numerischen Nutzen von Elosulfase alfa (2 mg/kg einmal wöchentlich) gegenüber Placebo hin, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant. Diese Endpunkte, die die patientenrelevanten Parameter „respiratorische Funktion“ und „Ausdauer“ widerspiegeln, konnten daher nicht für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet werden. Auch hinsichtlich der Sicherheit sah der G-BA Einschränkungen der Evidenz aufgrund der kurzen Studiendauer. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Infusionsreaktionen wurden jedoch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Elosulfase alfa und Placebo festgestellt. Bei der kombinierten Betrachtung der Ergebnisse zur Morbidität und Sicherheit bewertete der G-BA die Behandlung mit Elosulfase alfa als bislang nicht erreichte moderate (und nicht nur geringfügige) Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung lief die Studie MOR-005 noch und es lagen nur für die Hälfte der Patienten in der ITT-Population Daten vor. Aus diesem Grund konnten die Ergebnisse der Verlängerungsstudie MOR-005 nicht in die Bewertung einfließen. Die Studie MOR-005 wurde jedoch kürzlich abgeschlossen und die Ergebnisse sind veröffentlicht worden [15, 14]

Am 15.06.2017 nahm der G-BA den Antrag von Biomarin für eine erneute Nutzenbewertung an, die auf neuer verfügbarer Evidenz aus der Studie MOR-005 beruht [9].

#### 4.4.2.1.2 Fragestellung

Ziel dieser späten Nutzenbewertung ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens einer Behandlung mit Elosulfase alfa (2 mg/kg einmal wöchentlich) über 120 Wochen bei Patienten mit MPS IVA zu beurteilen. Da sich bei MPS IVA-Patienten die meisten Symptome über einen längeren Zeitraum entwickeln, ist eine Studiendauer von mehr als 24 Wochen nötig, um klinisch bedeutsame Veränderungen hinsichtlich der Morbidität und Sicherheit zu zeigen. Folglich wird durch die über 120 Wochen gewonnenen Daten zu Elosulfase alfa eine wichtige Evidenzlücke geschlossen und es wurden statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten (z. B. respiratorische Funktion und Sicherheit) erhoben, die im Rahmen der 24-wöchigen Studie nicht gezeigt werden konnten.

Bei MPS IVA handelt es sich um eine äußerst seltene, schwere Multisystemerkrankung, welche die respiratorische Funktion, das kardiovaskuläre System, die Ausdauer und das muskuloskeletale System beeinträchtigt [1-3]. MPS IVA ist daher eine sehr schwerwiegende multifaktorielle Erkrankung, die mit Kleinwuchs und zunehmender Behinderung bis zur Immobilität sowie Herz-Kreislauf-Versagen einhergeht [4, 6]. Die Erkrankung stellt für die Patienten eine hohe Krankheitslast dar, die mit einer deutlich verringerten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten verbunden ist, wobei die normale Intelligenz jedoch erhalten bleibt. Die Progredienz der Erkrankung führt zu einer stark reduzierten Lebenserwartung; die Patienten werden im Durchschnitt nicht älter als 25 Jahre und nur 5 % der Patienten leben länger als 40 Jahre [5].

Die MPS IVA ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im lysosomalen Enzym GALNS verursacht wird. Elosulfase alfa (Vimizim®) ist die erste und einzige Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Ursache von MPS IVA, indem die mangelnde Enzymaktivität durch eine rekombinante Form von GALNS (rh GALNS) ersetzt wird. Dieses Enzym baut die in verschiedenen Körpergeweben angereicherten Glykosaminoglykane Keratansulfat (KS) und Chondroitin-6-sulfat (CS) ab. Elosulfase alfa behandelt also die zugrunde liegende Pathologie von MPS IVA und vermindert die obstruktive und restriktive Erkrankung der oberen und unteren Atemwege sowie die Anreicherung in Herzklappen, Hornhaut, Gewebsmakrophagen, Hyalinknorpel und anderen Bindegeweben. Infolgedessen kommt es zu einer Verbesserung der respiratorischen Funktion, des kardiovaskulären und muskuloskelettalen Systems, der Ausdauer sowie möglicherweise zu einer Verlängerung des Überlebens.

Die aktuelle Nutzenbewertung beruht auf den über 120 Wochen erhobenen Daten der Verlängerungsstudie MOR-005, die neue Evidenz hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa liefert.

### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation entspricht der zugelassenen Indikation für Elosulfase alfa „Behandlung von MPS IVA“. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die gesamte Population von Patienten, bei denen eine MPS IVA diagnostiziert wurde.

### **Intervention**

Elosulfase alfa ist eine rekombinante Form der humanen GALNS (rhGALNS) und wird durch rekombinante DNA-Technologie in einer Kultur von Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters hergestellt. Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg/ml Elosulfase alfa (5 mg/5 ml). Elosulfase alfa wird einmal wöchentlich als Infusion in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Das Gesamtvolumen der Infusion sollte über ca. 4 Stunden verabreicht werden [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Derzeit ist keine Vergleichstherapie zur Behandlung der seltenen Erkrankung MPS IVA zugelassen. Vor Zulassung von Elosulfase alfa standen für Patienten mit MPS IVA nur supportive oder palliative Behandlungsoptionen zur Verfügung, wie korrektive orthopädische oder HNO-Eingriffe oder Medikationen zur Behandlung der Schmerzen, von Infektionen oder respiratorischen Erkrankungen sowie Sauerstoff bei pulmonalen Symptomen [4, 24, 18]. Aufgrund fehlender Therapieoptionen für MPS IVA und der ethischen Problematik bei der Durchführung placebokontrollierter Langzeitstudien, dient der natürliche Krankheitsverlauf als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung.

### **Endpunkte**

Diese Beurteilung wurde für die Intervention der Gabe von Elosulfase alfa im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf anhand folgender Parameter durchgeführt: die patientenrelevanten Endpunkte Ausdauer beim 6-Minuten-Gehtest (6MWT), Ausdauer beim Treppensteigen (3-Minuten-Treppensteigen-Test, 3MSCT), einem Fragebogen zu Alltagsaktivitäten („MPS Health Assessment Questionnaire“, MPS HAQ), respiratorische Parameter und unerwünschte Ereignisse (UEs), insbesondere Infusionsreaktionen, sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). Die Endpunkte sind den Zielgrößenkategorien Morbidität und Nebenwirkungen zuzuordnen. Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität konnte innerhalb der Dauer der eingeschlossenen Studie nicht evaluiert werden. Verlässliche Referenzwerte zur Mortalität sind erst nach Jahren, wenn nicht Jahrzehnten zu erwarten.

### **Kriterien zum Ein- und Ausschluss der Studien zur Nutzenbewertung**

Die Grundlage dieses Dossiers bildet die Verlängerungsstudie MOR-005 zur Studie MOR-004, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung beurteilt wurde. Die Studie MOR-005 ermöglicht einen Vergleich der Behandlung mit einmal wöchentlich Elosulfase alfa (2 mg/kg) und des natürlichen Krankheitsverlaufs gemäß Beurteilung in der Studie MOR-001.

#### **4.4.2.1.3 Informationsbeschaffung**

Für dieses Arzneimittel ist keine bibliografische Literaturrecherche oder Suche in Studienregistern erforderlich.

#### **4.4.2.1.4 Informationssynthese und –analyse**

##### **4.4.2.1.4.1 Beschreibung des Designs und der Methoden der eingeschlossenen Studien**

Bei den in dieses Dossier eingeschlossenen Studien handelt es sich ausnahmslos um nicht kontrollierte Studien. Die Studie MOR-004/005 war in den ersten 24 Wochen placebokontrolliert. Dieser Vergleich wurde in der ersten Nutzenbewertung gezeigt [8]. Nach diesen 24 Wochen handelte es sich bei MOR-005 um eine nicht kontrollierte randomisierte Studie.

Die Studien werden gemäß dem CONSORT-Standard dargestellt.

Das Design und die Methodik der Studien werden durch folgende Punkte beschrieben:

- Titel
- Methoden (Studienteilnehmer, Intervention, Ziele, Ergebnisse, Stichprobengröße und ggf. statistische Methoden)
- Für jede Studie wurde ein Flussdiagramm erstellt, um den Patientenfluss in jedem Studienteil (Patienten-Screening, Aufnahme, Behandlung, Studienabschluss und vorzeitiger Studienabbruch) darzustellen.
- Demographische und klinische Merkmale der Patienten bei Baseline
- Studienergebnisse nach patientenrelevanten Endpunkten (einschließlich der Anzahl der Patienten für jede Analyse)
- Diskussion der Ergebnisse für alle Endpunkte (primär, sekundär und exploratorisch) für die relevanten Behandlungsarme

- Diskussion von unerwünschten Ereignissen
- Endauswertung der Ergebnisse und deren Anwendbarkeit in Deutschland

#### 4.4.2.1.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Einzelstudien

Hinsichtlich der Patientencharakteristika werden Angaben zum Alter, Geschlecht, ethnischen Herkunft, zu den Ergebnissen der Gehstrecke im 6MWT und 3MSCT sowie zur Konzentration von Keratansulfat im Urin gemacht.

#### Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Die Verfahrensordnung des G-BA nach § 35a SGB V definiert den patientenrelevanten Effekt in Paragraph 3 Absatz 1 als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (6). Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wurden die patientenrelevanten Zielgrößen der Morbidität (Nutzendimensionen: Verbesserung des Gesundheitszustands [Ausdauer, respiratorische Funktion, Verrichtung von Alltagsaktivitäten (MPS HAQ)], sowie der Nebenwirkungen) herangezogen.

Bei MPS IVA handelt es sich um eine progrediente Multisystemerkrankung, die bei den Patienten zu unterschiedlichen Beeinträchtigungen führen kann. Die mit MPS IVA einhergehende Morbidität bezieht sich jedoch auf schwere Atemwegsobstruktionen und kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Atem- und Herz-Kreislaufversagen. Weitere typische Merkmale der Morbidität sind eine schwere Knochendysplasie, eine schwere Kompression des Rückenmarks, schwere Gelenkerkrankungen, leichte bis mittelschwere Erkrankungen der Ohren, leichte Augenerkrankungen und schwere dentale Probleme. Patienten mit schwerer MPS IVA – gekennzeichnet durch kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen – werden häufig nicht älter als 30 Jahre, weniger als 5 % erreichen das 40. Lebensjahr [7, 6, 18].

Es gibt derzeit keine Studien mit dem patientenrelevanten Endpunkt „Mortalität“, da Mortalitätsstudien in dieser Patientenpopulation Jahre, wenn nicht Jahrzehnte dauern würden.

Ein validiertes Instrument bzw. validierte Responsekriterien zur Erfassung der Lebensqualität existieren bei MPS IVA-Patienten nicht. Einige Autoren stufen die Ausdauer im 6MWT und 3MSCT bei MPS-IV-Patienten unter der Kategorie „Lebensqualität“ ein [2, 25], da die Ausdauer Einfluss auf die Unabhängigkeit und folglich die Lebensqualität haben kann [2].

Die nachfolgende Tabelle 4-24 enthält eine Übersicht der für die vorliegende Bewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-24: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevanter Endpunkt	Endpunktparameter
Morbidität (Nutzendimension: Abschwächung schwerwiegender Krankheitssymptome bzw. Folgekomplikationen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausdauer im 6MWT</li> <li>• Ausdauer im 3MSCT</li> <li>• Respiratorische Funktion (FVC)</li> <li>• Respiratorische Funktion (FEV<sub>1</sub>)</li> <li>• Respiratorische Funktion (MVV)</li> <li>• Verrichtung von Alltagsaktivitäten (MPS HAQ)</li> </ul>
Nebenwirkungen (Nutzendimension: Vermeidung von nicht schwerwiegenden bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> </ul>
3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FEV <sub>1</sub> : forciertes Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; MPS HAQ: Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS-Gesundheitsfragebogen); MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen.	

### ***Ausdauer (6MWT und 3MSCT)***

Bei einer chronischen Erkrankung, die durch fortschreitende Behinderung häufig bis zur Immobilität charakterisiert ist, werden Ausdauertests als bedeutende Indikatoren funktionaler Einschränkungen und somit als klinisch relevant eingestuft [4]. Es gibt keinen einzelnen Endpunkt, der bei allen MPS IVA-Patienten eine Verbesserung erfassen könnte, da die Krankheit sich auf so viele Weisen manifestieren kann. Die Ausdauer steht jedoch stellvertretend für die Verbesserungen der Herz-Lungen-Funktion und der muskuloskelettalen Manifestationen. Erkrankungen wie MPS IVA, die Herz, Lunge und Muskelfunktion beeinträchtigen, führen zu einer verminderten Ausdauer, da der zentrale Blutkreislauf, die periphere Durchblutung, Atemeffizienz, Muskelstärke sowie Gelenkfunktion in Mitleidenschaft gezogen werden. Daher ist die Mobilität dieser Patienten ein gutes Maß für ihre Ausdauer. Ausdauer ist definiert als maximale Belastungsdauer und/oder maximal erreichte Arbeitsleistung und kann mittels Tests zur Belastungstoleranz wie dem 6MWT und 3MSCT gemessen werden.

In der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (MOR-001) zeigten MPS IVA-Patienten unabhängig von der Altersgruppe eine verminderte Ausdauer beim 6MWT und 3MSCT. Bei MPS IVA-Patienten bis 18 Jahre betrug die durchschnittliche Gehstrecke ( $\pm$  Standardabweichung [SD]) beim 6MWT 218,0 (153,2) m und bei älteren Patienten 193,1 (148,5) m (insgesamt 212  $\pm$  152 m). Bei gesunden Personen zwischen 4 und 16 Jahren beträgt der untere Standardwert 470–664 m und bei gesunden Erwachsenen etwa 500–580 m [4]. Die verwendeten Wirksamkeitsendpunkte werden sowohl von der European Medicines Agency (EMA) (siehe European Public Assessment Report [EPAR]) als auch von der Food and Drug Administration (FDA) als klinisch relevant erachtet [26].

Bei dem 6MWT und 3MSCT handelt es sich um submaximale Ausdauer Tests [20], die klinisch eingesetzt werden, um den funktionellen Status des kardiovaskulären, pulmonalen und muskuloskeletalen Systems sowie bestimmter Komponenten des Nervensystems zu evaluieren [20]. Der 6MWT wird als globales, integrales Instrument zur Erfassung der Gehfähigkeit eingestuft [27]. Mittels Ausdauer Tests kann die Gehfähigkeit klinisch erfasst werden und diese werden daher als effektive Methode angesehen, um die Krankheitsprogression insgesamt zu überwachen [28, 20]. Gehtests wurden bei einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt, um die Schwere der Erkrankung und deren Verlauf zu erfassen wie z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), pulmonale Hypertension, idiopathische pulmonale Fibrose, idiopathische oder fibrotische interstitielle Pneumonie, kongestive und chronische Herzinsuffizienz, bei Kindern mit chronischen Erkrankungen wie zystischer Fibrose, Muskelatrophie vom Typ Duchenne sowie MPS I und VI [29-31, 20, 32, 33]. Bei MPS-Patienten werden zeitlich begrenzte Gehtests (6MWT oder 12-Minuten-Gehtest [12MWT]) oder die Fähigkeit, Treppen innerhalb eines vorgegebenen Zeitrahmens zu ersteigen, routinemäßig eingesetzt, um die Belastungstoleranz zu überprüfen oder das Ausmaß der Behinderung und das Fortschreiten der Erkrankung zu erfassen [34, 20, 35]. Eine europäische Expertengruppe hat den 6MWT als essentielles Instrument zur routinemäßigen Überwachung von MPS-II- und MPS VI-Patienten empfohlen [36, 35]. Der 6MWT (und 3MSCT) wird in einem laufenden Register bei MPS IVA-Patienten zur Überprüfung der körperlichen Funktion eingesetzt und wird bei MPS IVA-Patienten als prognostisch relevant eingestuft [4]. In Phase-III-Zulassungsstudien bei Patienten mit MPS I, II und VI waren der 6MWT oder 12MWT der primäre Zielparameter und der 3MSCT war ein Hauptsekundärendpunkt bei MPS VI-Patienten [37, 31, 35]

In den internationalen Richtlinien zur Diagnose und Behandlung von MPS IVA aus dem Jahr 2014 werden jährliche Ausdauer Tests empfohlen, um die Mobilität der Patienten und deren Potential zur Selbständigkeit zu überprüfen [38]. Beim 6MWT handelt es sich um einen submaximalen Belastungstest, der häufig für Messungen der Ausdauer, körperlichen Leistungsfähigkeit und Funktionsfähigkeit bei verschiedenen Krankheiten eingesetzt wird, u. a. bei mittelschweren und schweren Herz- und Lungenerkrankungen, neurologischen Störungen, Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems sowie bei MPS-Erkrankungen [39, 40, 20]. Der 6MWT wurde zur Bestimmung des primären Endpunkts für die Ausdauer durchgeführt. Dies ist der Endpunkt, der am wahrscheinlichsten für eine Veränderung über einen 24-wöchigen Zeitrahmen sensitiv ist. Der 6MWT ist ein häufig verwendeter und validierter Endpunkt und bildete die Grundlage für die Zulassung anderer Enzymersatztherapien für MPS-Erkrankungen und lysosomale Speicherkrankheiten. Gemäß dem CHMP handelt es sich beim 6MWT allgemein um ein standardisiertes Instrument zur Messung der Lungen- und Körperfunktionen und es liegen umfangreiche Erfahrungen zu diesem Test vor [41]. Die klinische Relevanz dieses Endpunkts wurde durch die EMA und FDA als bestes Kriterium für die Beurteilung der Belastung bei MPS IVA bestätigt.

Ein systematischer Übersichtsartikel zur MID für den 6MWT bei anderen Krankheiten ergab eine mittlere MID für den 6MWT von 7 % (Bereich 3–15 %) in Studien mit ankerbasierten Methoden und eine Änderung von 9 % (Bereich 4–16 %) bei Anwendung verteilungsbasierter

Methoden [13]. Die absolut in zurückgelegten Metern gemessenen MIDs lagen in allen Studien mit ankerbasierten Methoden zwischen 11 und 54 m. Verteilungsbasierte Methoden ergaben Bereiche zwischen 13 und 59 m (unter Ausschluss eines Ausreißers von 80 m).

Da es keine veröffentlichten Studien zur MID für MPS IVA gibt, könnte es für die Auswertung der klinischen Relevanz der Veränderungen beim 6MWT zweckmäßig sein, die MID eher als relative statt als absolute Änderung gegenüber Baseline zu betrachten [13]. Im systematischen Übersichtsartikel von Schrover et al. wurde für MPS IVA eine relativ gemessene mittlere MID für den 6MWT von 7 % (Bereich 3–15 %) ermittelt [13]. Nach 24 Wochen betrug der mittlere Unterschied beim primären Endpunkt 6MWT 22,5 m (10,9 %) im Vergleich zu Placebo bzw. 36,5 m gegenüber dem Ausgangswert (17,2 %). Die klinische Relevanz dieses Unterschieds lässt sich von den sekundären Parametern und zusätzlichen Informationen zu klinisch bedeutsamen Ereignissen ableiten. Angesichts der Verbesserung hinsichtlich 3MSCT, MVV, Rollstuhlabhängigkeit, orthopädischen Eingriffen und Funktionsfähigkeit bei Alltagsaktivitäten ist der beim 6MWT beobachtete Effekt als klinisch relevant zu erachten.

Der Antragsteller hat eine Delphi-Konferenz initiiert, um tentative Skalen für MIDs bei MPS IVA-Patienten festzulegen [19], welche die Erfahrungen und Einschätzungen der Ärzte/Kliniker widerspiegeln. Die Experten stellten fest, dass bei Patienten mit MPS IVA bislang keine MIDs hinsichtlich der Veränderung der Gehstrecke im 6MWT sowie anderer patientenrelevanter Endpunkte vorliegen. Weiterhin bemerkten die Experten, dass die Patientenperspektive unbedingt berücksichtigt werden sollte. Die Experten befanden, dass aufgrund der relativ kleinen Patientenpopulationen und der sehr heterogenen klinischen Merkmale eine Bestimmung/Anwendung einer MID (die gleichermaßen für alle Patientenstudien gilt) nicht sinnvoll ist. In diesem Dossier wird das Ausmaß daher insbesondere mittels Dichotomisierung des primären Endpunkts geschätzt.

Die Änderungen der funktionalen Fähigkeiten der MPS IVA-Patienten, die mit einer Steigerung der Gehstrecke einhergehen, können jedoch mit dem 6MWT nicht vollständig erfasst werden. Eine bessere Mobilität und größere Unabhängigkeit bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten sind für die Patienten ebenfalls von Bedeutung [42]. Daher sollte bei der Bewertung des Gesamtbehandlungsergebnisses die Gesamtheit der Ergebnisse in Hinblick auf die Wirksamkeitsvariablen berücksichtigt werden.

Der 6MWT spiegelt zwar die Auswirkung auf verschiedene Organsysteme wie Herz, Lunge und muskuloskelettales System wider, das Ausmaß der Belastung für das Herz-Kreislauf-System ist jedoch während des 3MSCT deutlich größer als beim 6MWT. Treppensteigen wird seit langem zur Messung der Lungenfunktion im Rahmen der präoperativen Beurteilung vor Lungenresektionen angewendet [31]. Eine Studie zum Gehen und Treppensteigen bei Patienten mit schwerer COPD ergab, dass Treppensteigen im Vergleich zum Gehen zu einer länger andauernden Hyperinflation der Lunge, einer höheren Laktatproduktion und stärkeren Atemnot führt [43]. In einer Studie an gesunden älteren Männern wurde gezeigt, dass das Steigen von drei bis vier Treppen bei moderater Geschwindigkeit eine viel schnellere Anpassung der maximalen Durchblutung erfordert als das Gehen in der Ebene bei einer Geschwindigkeit von 4 km/h mit einem 15 kg schweren Gewicht oder die Bewältigung einer mäßig steilen Steigung

über vier Minuten [44]. Daher liefert ein Test zum Treppensteigen mehr Informationen zur Krankheitslast und zum funktionellen Status als das einfache Gehen in der Ebene. Beim 3MSCT dauert es länger, bis eine Verbesserung zu beobachten ist, da bei diesem Test die Anstrengung eher multifunktional ist als beim 6MWT. Darüber hinaus spiegeln sich die spezifischen Symptome von MPS IVA in Muskel- und Gelenkschwäche wider und infolgedessen fällt betroffenen Patienten das Treppensteigen viel schwerer als Patienten mit anderen MPS-Erkrankungen. Die MID beim 3MSCT für MPS IVA-Patienten ist zwar nicht formal festgelegt, eine Delphi-Expertengruppe empfahl jedoch, dass bei diesen Patienten ein Unterschied von 20 % als klinisch bedeutsam zu erachten sei.

Ein problematisches Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts war, dass die Stufen in den unterschiedlichen Prüfzentren nicht standardisiert waren und auch die genauen Bedingungen für das Treppensteigen nicht spezifiziert waren, wie etwa das Vorhandensein von Hilfsvorrichtungen wie Treppengeländern, da sich die meisten Patienten eher hochziehen als Treppen steigen.

Der 3MSCT wurde in Studien bei MPS-Patienten (MPS I und VI) eingesetzt und wird als robustes Instrument eingeschätzt, um die Ausdauer unter Therapie mit ERTs zu erfassen [29, 32]. Beim 3MSCT handelt es sich allerdings nicht um einen standardisierten Test [29]. In einem aktuellen Übersichtsartikel zu MPS IVA wird empfohlen, den 3MSCT in Anlehnung an eine Studie bei MPS VI-Patienten auszuführen [40, 28].

Der 6MWT und der 3MSCT werden bei MPS-Patienten routinemäßig zur Therapiekontrolle oder Überwachung des Krankheitsverlaufs eingesetzt und stellen somit Standardinstrumente in der klinischen Praxis dar. Die beiden Tests werden als patientenrelevant eingestuft, da die Mobilität bei einer mit fortschreitender Behinderung assoziierten Erkrankung für die Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist. Eine langsamer fortschreitende Verschlechterung der Mobilität unter der Behandlung kann sich sowohl auf die Unabhängigkeit als auch die Lebensqualität der Patienten positiv auswirken.

### ***Lungenfunktion***

Manifestationen an den Atemwegen stellen die häufigste Todesursache bei MPS IVA-Patienten dar und sind für 63 % aller Todesfälle verantwortlich [5]. Zu den Manifestationen zählen eine Obstruktion der oberen und unteren Atemwege sowie restriktive Lungenerkrankung [14]. Zu einer Atemwegsobstruktion kann es aufgrund der Anreicherung von Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat in den oberen und unteren Luftwegen kommen, sowie sekundär infolge von Entzündungen, Anomalien der Wirbelsäule (z. B. kurzer Hals, hohe Epiglottis, abnorme Halswirbelsäule) und Anomalien der Luftröhre und der Hauptstammbronchien. Die restriktive Lungenerkrankung kann durch ein vermindertes Lungenvolumen infolge des Kleinwuchses und von Brustkorbdeformitäten oder eine eingeschränkte Motilität des Diaphragmas aufgrund einer Lebervergrößerung oder durch eine Schwäche der Atemmuskulatur bedingt sein [36, 4, 2].

Angesichts der mit MPS IVA assoziierten respiratorischen Manifestationen ist es wichtig, Endpunkte für die Lungenfunktion zu erfassen. Es ist anzumerken, dass Verbesserungen der Lungenfunktion erst nach einem gewissen Zeitraum beobachtet werden. Erfahrungen aus Studien mit anderen Enzymersatztherapien zeigen, dass es etwa zwei bis drei Jahre dauert, ehe Verbesserungen der Lungenfunktion in Erscheinung treten.

Obstruktive Lungenerkrankungen werden als eine der bedeutendsten und schwierigsten Komplikationen bei MPS IVA-Patienten eingestuft [6], wobei die Ätiologie der respiratorischen Dysfunktion bei MPS IVA-Patienten multifaktoriell ist [28]. Obwohl Lungenfunktionstests nicht als diagnostisch eingeschätzt werden, werden regelmäßige Lungenfunktionstests bei MPS IVA-Patienten zur Überprüfung des natürlichen Verlaufs oder zur Überwachung der Behandlung empfohlen [28]. Bei MPS-Patienten stellt die Spirometrie die am häufigsten eingesetzte Methode zur Messung der Vitalkapazität dar [34, 28], obwohl bei sehr jungen Patienten oder älteren Patienten aufgrund nachlassender Ausdauer passive Tests geeigneter sein könnten [28]. Um eine Verbesserung der Lungenfunktion bei MPS IVA-Patienten mit einer verminderten Atemkapazität zu bestimmen, muss eine Spirometrie durchgeführt werden. Die Studie MOR-001 ergab, dass es bei MPS IVA-Patienten zu einer Verschlechterung bei verschiedenen Lungenfunktionstests kommt. In der pivotalen Studie und der Verlängerungsstudie MOR-005 wurde die Lungenfunktion anhand einer Reihe von Endpunkten bestimmt:

- FVC: Luftvolumen, das nach maximaler Einatmung auf einmal forciert ausgeatmet werden kann [45].
- FEV<sub>1</sub>: innerhalb der ersten Sekunde nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmetes Luftvolumen [45].
- MVV: das maximale Luftvolumen, das bei wiederholter maximaler Einatemanstrengung ausgeatmet wird; kann für die Patienten anstrengender sein als andere Messungen [28].

Ähnlich wie bei den Parametern für die Ausdauer gibt es keine festgelegte MID für die Lungenfunktionsparameter bei MPS IVA. Es gibt jedoch Beispiele für MID-Berechnungen aus anderen Krankheitsgebieten, die für MPS IVA-Patienten möglicherweise relevant sind. Wenn auch nicht allgemein anerkannt, so gilt bei chronischem Asthma eine Änderung des FEV<sub>1</sub> von 100–200 ml als klinisch bedeutsam [46]. Bezüglich der FVC deuten Ergebnisse von Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose auf eine MID zwischen 2 und 6 % hin [47].

### ***Funktionsfähigkeit in Alltagsaktivitäten (MPS HAQ)***

Bei dem Fragebogen MPS HAQ [48] handelt es sich um ein Instrument mit 52 Fragen zur Messung der Funktions- und Leistungsfähigkeit bei Kindern und Erwachsenen mit MPS. Der MPS HAQ wurde ursprünglich entwickelt, um die Eigenständigkeit und Mobilität von Patienten mit MPS I zu bewerten und wird derzeit in einem internationalen MPS-I-Register eingesetzt. Anzumerken ist allerdings, dass das Instrument nicht bei MPS IVA-Patienten

validiert wurde. Ein besonderer Schwerpunkt des Fragebogens liegt auf neurologischen Komplikationen, die bei MPS IVA-Patienten nur eine relativ geringe Rolle spielen, da einige Fragen, insbesondere der Domäne „Eigenständigkeit“, sich als weniger relevant erwiesen haben [16].

Trotz der Einschränkungen wird dieses Instrument zur Beurteilung von MPS IVA-Patienten als relevant erachtet, da es zwischen den Patientenpopulationen mit MPS I und MPS IVA mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede gibt, einschließlich der funktionellen Beeinträchtigung in Hinblick auf Ausdauer und Verrichtung von Alltagsaktivitäten infolge der Skelettdysplasie sowie der Gelenk- und Herz-Lungen-Erkrankungen. Zwei der Fragen im MPS HAQ (Rollstuhlnutzung und Anwendung von Gehhilfen) erfordern Ja/Nein-Antworten und gelten folglich für jede Patientenpopulation.

Um die Variabilität möglichst gering zu halten, musste bei Patienten unter 14 Jahren der MPS HAQ immer vom selben Elternteil bzw. Betreuer ausgefüllt werden. Beim MPS HAQ werden die Fähigkeiten hinsichtlich Eigenständigkeit (Essen/Trinken, Waschen, Ankleiden, Körperpflege, Zahnreinigung und Toilettengang) und Mobilität (manuelle Fähigkeiten, Mobilität, Gehen, Treppensteigen, Grobmotorik und Rollstuhlnutzung) bewertet. Das Ausmaß der beim Ausführen dieser Aktivitäten benötigten Hilfestellung wurde ebenfalls erfasst. Ein höherer Domänenscore weist auf eine stärker verminderte Funktionalität des Patienten hin.

Eine formelle MID liegt für den MPS HAQ bei MPS-Patienten jedoch nicht vor. Frühere Studien zeigten, dass die Domänen „Mobilität“ und „Betreuungsbedarf“ sensitiver sind als die Domäne „Eigenständigkeit“.

#### ***Sicherheit (UE, SUE, Studienabbrüche)***

Nebenwirkungen stellen einen Aspekt der therapiebedingten Morbidität dar und sind daher unmittelbar patientenrelevant. Bei der Bewertung wurden insbesondere die unter Enzymersatztherapie häufig auftretenden Infusionsreaktionen sowie SUEs berücksichtigt.

#### **4.4.2.1.4.3 Sensitivitätsanalysen**

Die Ergebnisse werden für die MPP-QW-QW-Population vorgelegt, da es sich dabei um die Patientenpopulation mit der geringsten Verzerrung handelt, denn diese Patienten haben die indizierte Dosis von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) während der gesamten 120-wöchigen Studiendauer erhalten. Patienten der MPP-Population wiesen eine Compliance von >80 % auf und bei ihnen wurden während der Studie keine chirurgischen Eingriffe durchgeführt.

Als Sensitivitätsanalyse sind auch die Ergebnisse der ITT-QW-QW-Population dargestellt. Patienten in der ITT-QW-QW-Population erhielten ebenfalls über 120 Wochen die indizierte Dosis von einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa, diese Population umfasst jedoch auch Patienten mit einer Compliance  $\leq 80$  % oder chirurgischen Eingriffen.

Die Ergebnisse zur Lungenfunktion werden auch für die gepoolten Populationen (MPP und ITT) dargestellt. Die gepoolte Analyse wurde gewählt aufgrund der variablen Zeitpunkte der wöchentlichen Dosierung (Woche 36–96) bei Patienten, die zunächst alle zwei Wochen eine Dosis erhalten hatten, sowie aufgrund der geringen Stichprobengrößen und unausgewogenen Stratifizierung der Gruppen, die von Placebo auf einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen umgestellt wurden, und auch aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse. Die gepoolte Population könnte daher Informationen bezüglich der Patientenendpunkte unter Alltagsbedingungen beisteuern.

#### 4.4.2.1.4.4 Subgruppenanalysen

Die Studien MOR-004/005 verfügen über keine ausreichende Power, um Unterschiede zwischen den Subgruppen nachzuweisen, und daher wurde keine vorab festgelegte Datenanalyse nach Alter und Krankheitsschweregrad durchgeführt. BioMarin hat jedoch eine deskriptive Analyse nach Altersgruppe, Schweregrad und Population (ITT und MPP) durchgeführt.

### Methoden

Bei mehreren Subpopulationen von MOR-005 wurde eine deskriptive *Post-hoc*-Analyse der Studiendaten durchgeführt, um die Wirksamkeitsergebnisse zu den Endpunkten der Ausdauer und Lungenfunktion nach Krankheitsschweregrad und Alter aufzuschlüsseln (siehe Abbildung 3). BioMarin hat mit folgenden Populationen Analysen durchgeführt:

- ITT
- MPP (kontrolliert für chirurgische Eingriffe und Compliance)
- ITT QW-QW (Patienten, welche die zugelassene Dosierung ab Studienbeginn erhielten, aber nicht kontrolliert für chirurgische Eingriffe oder Compliance)
- MPP QW-QW (Patienten, welche die zugelassene Dosierung ab Studienbeginn erhielten und kontrolliert für chirurgische Eingriffe und Compliance)

Für jede dieser Populationen wurden folgende Subgruppen bezüglich Schweregrad und Alter festgelegt:

- $\leq 200$  m
  - Alter 5–10 Jahre bei Behandlungsbeginn
  - Alter 11–19 Jahre bei Behandlungsbeginn

- Alter über 19 Jahre bei Behandlungsbeginn
- >200 m
  - Alter 5–10 Jahre bei Behandlungsbeginn
  - Alter 11–19 Jahre bei Behandlungsbeginn
  - Alter über 19 Jahre bei Behandlungsbeginn

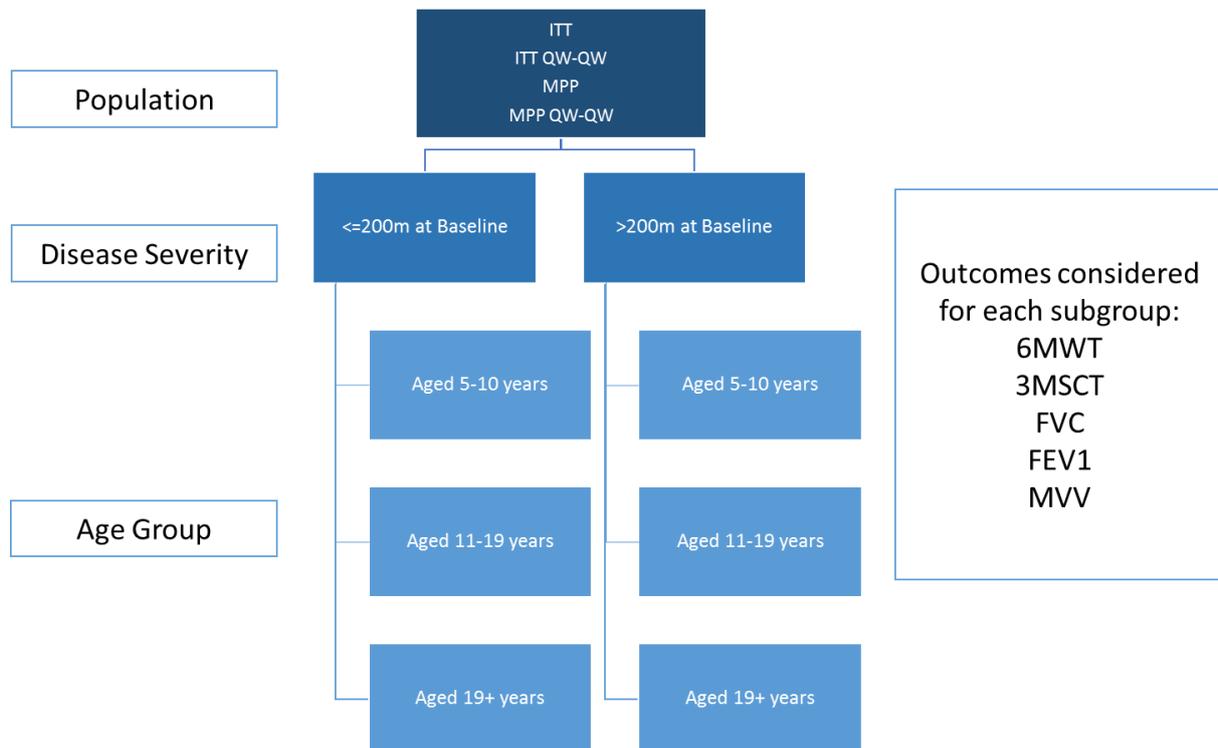


Abbildung 3: Aufschlüsselung der untersuchten Populationen und Subgruppen

Für jede dieser Gruppen wurden die Anzahl der Patienten, die mittlere und prozentuale Veränderung gegenüber den Ausgangswerten sowie die Standardabweichungen für folgende Endpunkte angegeben:

- 6MWT (Meter)
- 3MSCT (Stufen/min)
- FVC (Liter)
- FEV<sub>1</sub> (Liter)
- MVV (Liter/Minute)

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulationen MPP QW-QW und ITT QW-QW sind in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt, wobei die Ergebnisse der Subgruppenanalyse separat vorgelegt werden.

#### 4.4.2.2 Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

##### 4.4.2.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

In Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26 sind die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Studien aufgelistet, einschließlich der Studie MOR-001 (natürlicher Krankheitsverlauf), die man zur Analyse der Daten, die erst nach der 24-wöchigen Studiendauer erhoben wurden, verwendete.

Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MOR-002	Ja	Ja	abgeschlossen	48 Wochen	Elosulfase alfa 0,1 mg/kg einmal wöchentlich (Wochen 1–12) 1,0 mg/kg einmal wöchentlich (Wochen 13–24) 2,0 mg/kg einmal wöchentlich (Wochen 25–36)
MOR-004	Ja	Ja	abgeschlossen	24 Wochen	
MOR-005	Ja	Ja	abgeschlossen	120 Wochen	Teil 1: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich 2,0 mg/kg alle zwei Wochen Teil 2: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich
MOR-006	Ja	Ja	abgeschlossen	Bis zu 144 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich
MOR-007	Ja	Ja	abgeschlossen	Bis zu 208 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich
MOR-008	Ja	Ja	abgeschlossen	Bis zu 196 Wochen	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich 4,0 mg/kg einmal wöchentlich
MOR-100	Ja	Ja	abgeschlossen	72 Wochen	Elosulfase alfa

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					2,0 mg/kg einmal wöchentlich
MOR-AUS (110-502)	Nein	Ja	abgeschlossen	Early Access-Programm	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich
110-503	Nein	Ja	abgeschlossen	Early Access-Programm	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich
MARS (110-504)	Ja	Ja	laufend	10 Jahre (Register)	Elosulfase alfa (Beobachtungsstudie)

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MOR-001	Nein	Ja	abgeschlossen	104 Wochen	Standardtherapie

### Gründe für den Ein- und Ausschluss von Studien

Da alle Studien aus dem klinischen Programm zu Elosulfase alfa mit mehr als 24-wöchiger Dauer nicht kontrolliert waren, kann eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa nur auf einem Vergleich mit dem natürlichen Krankheitsverlauf beruhen. Der natürliche Krankheitsverlauf wurde im Rahmen der Studie MOR-001 (auch als MorCAP bekannt) langfristig untersucht.

Bei MOR-001 handelte es sich um eine Querschnittsstudie, die später zur Längsschnittstudie erweitert wurde, um den natürlichen Verlauf der MPS IVA über einen Zeitraum von 2 Jahren zu beurteilen. MOR-001 war die erste Langzeitstudie, in der MPS IVA-Patienten direkt beurteilt wurden. Diese multizentrische, multinationale, prospektive Studie wurde im Jahr 2008 initiiert, um das Symptomspektrum dieser Erkrankung zu beurteilen und zu beschreiben, einschließlich Wachstum, Ausdauer (6MWT und 3MSCT), respiratorische Funktion (FVC, FEV<sub>1</sub> und MVV), Alltagsaktivitäten (MPS HAQ), Herzfunktion, medizinische und chirurgische Vorgeschichte, und um ausgewählte biochemische Anomalien wie den Keratansulfat-Spiegel im Urin und Entzündungsmarker bei MPS IVA-Patienten zu bestimmen. Eine quantitative vergleichende

Bewertung der Wirkung von Elosulfase alfa kann nur für Endpunkte erfolgen, die auch im Rahmen der Studie MOR-001 beurteilt und berichtet wurden.

Bei MOR-AUS und 110-503 handelt es sich um Expanded Access Programme, die den Patienten nach Beendigung der klinischen Studien weiterhin Zugang zu Elosulfase alfa gewähren sollten, bis das Medikament im jeweiligen Land kommerziell verfügbar war. Diese Programme wurden nicht in die vorliegende Zusatznutzenbewertung eingeschlossen.

MARS ist ein globales post-Marketing Register für MPS IVA Patienten, das auf Veranlassung der EMA aufgesetzt wurde, um die Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Elosulfase alfa und die medizinische Geschichte von Patienten mit MPS IVA über bis zu 10 Jahre zu beobachten. Die Behandlung mit Elosulfase alfa ist keine Voraussetzung für die Aufnahme in das Register. Das Register eignet sich nicht, um den Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zu quantifizieren.

Die Studien MOR-002/MOR-100, MOR-006, MOR-007 und MOR-008 eignen sich aus verschiedenen Gründen nicht für einen Vergleich mit der Studie MOR-001 zum natürlichen Verlauf der Erkrankung. Zum Einen sind die Fallzahlen zu klein, um einen Unterschied in den Endpunkten zu detektieren. Zum Anderen lässt die Heterogenität der Patientenpopulationen und das unterschiedliche Studiendesign kein Poolen der Patienten zu, um einen Vergleich mit der Studie MOR-001 durchführen zu können.

MOR-002 war eine Phase 1/2, multizentrische, offene Dosisfindungsstudie über 72 Wochen mit einer Verlängerungsstudie (MOR-100) über 192 Wochen bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit MPS IVA (n=20). Die Patienten dieser Studie sind ebenfalls Teil des MARS-Registers. Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung der Sicherheit von Patienten mit MPS IVA, die Elosulfase alfa in wöchentlichen Infusionen mit steigenden Dosen erhielten. Elosulfase alfa wurde wöchentlich verabreicht und die Dosis wurde über drei konsekutive 12-Wochen-Intervalle erhöht (Woche 1-12: 0,1 mg/kg/qw; Woche 13-24: 1,0 mg/kg/qw; Woche 25-36: 2,0 mg/kg/qw). Da Elosulfase alfa in für die Dosis von 2,0 mg/kg/QW zugelassen ist, kann diese Studie nicht verwendet werden, um den Zusatznutzen von Elosulfase alfa bei kontinuierlicher Gabe von 2,0 mg/kg/QW zu quantifizieren.

MOR-100 war die Verlängerungsstudie von MOR-002. Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung der Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von wöchentlichen Infusionen mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa bei Patienten mit MPS IVA. Geplant waren bis zu 100 Patienten mit MPS IVA, die zuvor an jeglicher Biomarin-gesponsorten Studie teilgenommen haben (außer MOR-004). Diese Patienten sollten in Erwartung weiterer Studien in die Studie MOR-100 Studie überführt werden. Von den geplanten 100 Patienten, wurden jedoch nur 17 Patienten aus der MOR-002 Studie (zwischen Woche 72 und 84) in die Studie MOR-100 übernommen. In Anbetracht der geringen Fallzahl ist ein Vergleich der Morbiditätsendpunkte mit der Studie zum natürlichen Verlauf nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Studie MOR-006 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW über 144 Wochen in einer Patientenpopulation mit eingeschränkter Gehfähigkeit ( $\leq 30$  m im 6MWT) (n=13). Die Hauptendpunkte waren ein funktionaler Geschicklichkeitstest, ein Griffstärketest und ein 25-Fuß-Gehtest. Diese Endpunkte wurden in der MOR-001 Studie nicht erfasst. Darüberhinaus führt der selektive Einschluss von Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit zu einer unterschiedlichen Studienpopulation, die in Hinblick auf die Krankheitsschwere nicht mit der Population aus der Studie zum natürlichen Verlauf vergleichbar ist. Aus diesem Grund wird die Studie MOR-006 nicht in die vorliegende Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Studie MOR-007 war eine kleine Studie bei 15 Kindern <5 Jahren mit MPS IVA. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW über eine Dauer von 208 Wochen. Der primäre Endpunkt war eine deskriptive Zusammenfassung der klinischen Sicherheitsuntersuchungen. Als sekundärer Endpunkt wurde das Wachstum der Patienten mit antropometrischen Messungen und Röntgenbildern der unteren Extremitäten erfasst. Endpunkte zur Ausdauer, wie sie in den Studien MOR-004/005 und MOR-001 erfasst wurden, wurden in dieser Studie nicht bewertet. Aus diesem Grund wird die Studie nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Studie MOR-008 wurde bei Patienten mit MPS IVA  $\geq 7$  Jahren (n=25) durchgeführt, um den Effekt zweier Wirkstärken von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/QW, n=15 und 4,0 mg/kg/QW, n=10) über 196 Wochen (Sicherheit) und 52 Wochen (Ausdauer) mit einer optionalen Verlängerungsphase von 130 Wochen zu bewerten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der 6MWT, 3MSCT, MVV und FVC. Das Hauptziel der Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit. Eine große Anzahl an sekundären und tertiären Endpunkten begünstigt Zufallsbefunde, wodurch keine gesicherten Aussagen aus dieser Studie gezogen werden können [49]. Hinzu kommt, dass die Einschlusskriterien definiert wurden, um eine Studienpopulation zu rekrutieren, die gesund genug war, um den CPET, Tests zur Muskelstärke und andere Wirksamkeitsmessungen durchführen zu können. Dies resultierte in einer Studienpopulation, die vergleichsweise gesünder war, als die Studienpopulationen in den Studien MOR-004/005 und MOR-001. So ergaben die Baseline Messungen des 6MWT in der Studie MOR-008 im Schnitt  $\sim 370$  m, gegenüber  $\sim 250$  m in den Studien MOR-004/005 und MOR-001. Insgesamt lässt die Studie MOR-008 wegen der geringen Fallzahl, der unterschiedlichen Studienpopulation keine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung (MOR-001) zu.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens in dieser späten Nutzenbewertung beruht auf der Verlängerungsstudie MOR-005 zur pivotalen Studie MOR-004. In der Studie MOR-004 wurden die MPS IVA-Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die beiden Behandlungsarme (Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich und Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen) und eine Placebo-Kontrollgruppe randomisiert. Nach Abschluss des 24-wöchigen Studienzeitraums konnten die Patienten an der Verlängerungsstudie MOR-005 teilnehmen [7, 8]. In Teil 1 von MOR-005 setzten die Patienten aus den Behandlungsarmen der Studie MOR-004 ihre Behandlung mit Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich (QW-QW-Kohorte) oder

Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen (QOW-QOW-Kohorte) fort, die Patienten aus dem Placeboarm wurden hingegen neu randomisiert und erhielten entweder Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich (PBO-QW) oder Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen (PBO-QOW). Es gilt zu beachten, dass die Randomisierung der Placebogruppe zu den QW und QOW Behandlungsgruppen nicht nach Alter oder baseline Ausdauer stratifiziert war und in einer ungleichen Verteilung dieser Merkmale in den Gruppen führte. Zwischen Woche 36 und 96 wurden alle Patienten aus der Gruppe mit Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen auf Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich umgestellt. Die Gesamtdauer der Nachbeobachtung in den Studien MOR-004/005 betrug 120 Wochen. Bei MOR-005 handelt es sich um eine offene Studie, die eine quantitative vergleichende Bewertung des Ausmaßes der Wirkung mit einer Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (MOR-001) sowie eine Quantifizierung des Zusatznutzens gemäß aktuellen wissenschaftlichen Standards ermöglicht.

### Resultierender Studienpool

In Tabelle 4-27 sind genaue Angaben zu zwei Studien zu finden, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen: MOR-001 und MOR-005. Da es sich bei MOR-001 um eine nicht-interventionelle Studie handelt, liegt kein klinischer Studienbericht vor.

Tabelle 4-27: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie	Verfügbare Quellen <sup>a</sup>				
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
MOR-005	ja	ja	nein	Ja [50]	ja [51]	ja [15, 14, 52]
<b>Studien zum natürlichen Verlauf von MPS IVA</b>						
MOR-001	nein	ja	nein	Nein [53]	ja [54]	ja [4, 55]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**4.4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MOR-004/MOR-005	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>  MOR-004: randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch, multinational MOR-005: randomisiert, doppelblind (Teil 1), offen (Teil 2), multizentrisch, multinational	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>  MOR-004: Patienten mit der klinischen Diagnose MPS IVA auf Basis der klinischen Zeichen und Symptome und dokumentierte reduzierte Fibroblasten- oder Leukozyten-GALNS, ≥5 Jahre, 6MWT ≥30 m und <325 m MOR-005: Patienten, die die Studie MOR-004 abschlossen	MOR-004: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich i.v. (n=58) Elosulfase alfa 2,0 mg/kg i.v. alle zwei Wochen, alternierend mit Placebo (n=59) MOR-005: Teil 1: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich i.v. (n=85) Elosulfase alfa 2,0 mg/kg i.v. alle zwei Wochen, alternierend mit Placebo (n=58) Teil 2:	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>  MOR-004: 3 Wochen Screening, 24 Wochen Nachbeobachtung MOR-005: Teil 1: individuelle Nachbeobachtung von der Aufnahme in die Studie MOR-005 bis zum 30. November 2012 (36–96 Wochen)* Teil 2: Individuelle Nachbeobachtung vom 01. Dezember 2012 bis zum Studienende (24–84 Wochen)	37 Studienzentren in 19 Ländern (UK, USA, Frankreich, Kanada, Brasilien, Kolumbien, Argentinien, Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Portugal, Katar, Saudi Arabien, Südkorea, Taiwan und Türkei)  12.07.2011 – März 2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> 6MWT (Gehstrecke in Metern) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> 3MSCT (Stufen/min) Lungenfunktionstests - Maximal erreichbares Atemzeitvolumen (MVV) - Forcierte Vitalkapazität (FVC) - Forciertes Einsekundenvolumen (FEV <sub>1</sub> ) - Forcierte inspiratorische Vitalkapazität (FIVC) - Forcierte Expirationszeit (FET)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Anzahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich i.v. (n=173)			Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Körperlänge, Sitzhöhe und Körpergewicht) MPS Health Assessment Questionnaire <u>Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse In jedem Fall Änderung zwischen Baseline und Woche 120
<p>3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test, 6MWT: 6-Minuten-Gehtest, FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität, FET: forcierte Expirationszeit, GALNS: N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase; MPS: Mukopolysaccharidose, MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen, QOW: alle zwei Wochen, QW: einmal wöchentlich.</p>						
<p>*Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96.</p>						

Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien zum natürlichen Verlauf von MPS IVA

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Anzahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
MOR-001	Multizentrische, multinationale Querschnittsstudie, 2011 zur Längsschnittstudie erweitert	Patienten mit klinisch diagnostizierter MPS IVA anhand eines Gentests oder verminderter GALNS-Aktivität	Keine Interventionen n = 325	2 Jahre	15 Zentren in 10 Ländern (USA, Argentinien, Brasilien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Taiwan, UK) Oktober 2008 – Juli 2014	6MWT, 3MSCT, Lungenfunktionstests MPS Health Assessment Questionnaire

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – nicht kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich	% Prämedikation <sup>2</sup> vor den Infusionen
MOR-005	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich verdünnt in 0,9 % NaCl ( $\leq 250$ ml) i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden (abhängig vom Verdünnungsvolumen) <sup>1</sup> im Abstand von mindestens 4 Tagen (7 $\pm$ 3 Tage)	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich: Gesamt: 98,3 Anilide: 56,9 Andere Antihistamine zur systemischen Anwendung: 48,3 Glukokortikoide: 36,2 H2-Rezeptorantagonisten: 24,1 Piperazinderivate: 24,1 Aminoalkylether: 22,4 Substituierte Alkylamine: 15,5 Diphenylmethanderivate: 8,6
<p>1 Um das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering zu halten, wurde die Infusion mit niedriger Geschwindigkeit begonnen und die Infusionsgeschwindigkeit graduell alle 15 min bis zur maximalen Infusionsgeschwindigkeit gesteigert. Nach Verdünnung in 100 ml Kochsalzlösung betrug die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h und wurde alle 15 min um 6 ml/h bis zum Maximum von 36 ml/h gesteigert. Die anfängliche Infusionsrate betrug 6 ml/h nach Verdünnung in 250 ml Kochsalzlösung und wurde alle 15 min um 12 ml/h auf den Maximalwert von 72 ml/h gesteigert. Das Infusionsschema konnte modifiziert werden (z. B. längere Infusion), um das Risiko von Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren.</p> <p>2 Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) mussten vor jeder Infusion verabreicht werden. Abhängig von den Risikofaktoren (z. B. bekannte IARs oder Allergien) konnten zusätzliche Medikamente wie H2-Rezeptorantagonisten, Montekulast-Natrium oder Steroide vor den Infusionen gegeben werden. Die Gabe von Antipyretika vor den Infusionen lag im Ermessen des behandelnden Arztes.</p>		

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Studien zum natürlichen Verlauf von MPS IVA

Studie	Standardtherapie	% Prämedikation vor den Infusionen
MOR-001	Nicht-interventionelle Studie	Nicht zutreffend

## Studiendesign

### Studiendesign MOR-004/005

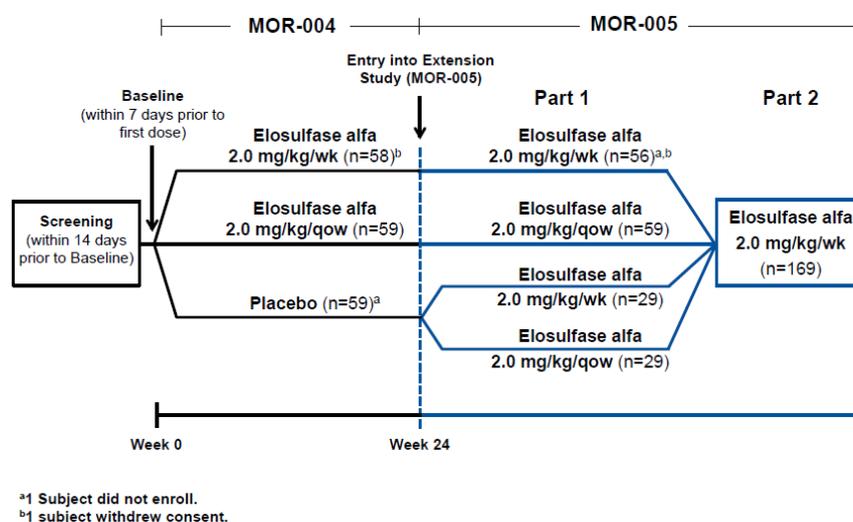
Bei der Zulassungsstudie MOR-005 [50] handelt es sich um eine Verlängerungsstudie mit Patienten, die die pivotale Studie MOR-004 abgeschlossen hatten (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Vor Aufnahme in die Studie MOR-005 gaben alle Teilnehmer und/oder ihre legal autorisierten Stellvertreter (sofern erforderlich) eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Ziel der Studie war die Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Elosulfase alfa bei MPS IVA-Patienten ab 5 Jahren. Die Studie basierte auf zwei aufeinander folgenden

Abschnitten: im doppelblinden Teil 1 behielten diejenigen Patienten, die in MOR-004 mit Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen behandelt wurden, ihr jeweiliges Therapieregime (QW-QW oder QOW-QOW) bei. Patienten, die in MOR-004 in den Placeboarm randomisiert waren, wurden in eine der beiden Elosulfase-alfa-Gruppen randomisiert (Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen) (PBO-QW oder PBO-QOW).

Im Gegensatz zur Randomisierung zu Beginn der Studie MOR-004 war die erneute Randomisierung nicht nach Alter oder Baseline-6MWT stratifiziert. Teil 1 endete am 30. November 2012. Dies hatte eine ungleiche Verteilung dieser Merkmale in den Gruppen zur Folge. Im offenen Teil 2 wurden nach Auswertung der MOR-004-Studiendaten, und auf Empfehlung des Data Monitoring Committee alle Patienten unter Behandlung mit dem optimalen Dosierungsregime (Elosulfase alfa 2 mg/kg einmal wöchentlich) gestellt (Abbildung 19). Die genaue Studienwoche, in der die Umstellung erfolgte, hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96 von MOR-004/005 [15]. Patienten, welche die zweiwöchentliche Dosierung erhielten, wurden zu folgenden Zeitpunkten der Studie MOR-004/005 auf die einmal wöchentliche Dosierung umgestellt: Woche 36 (39 % der Patienten), Woche 48 (43 % der Patienten), Woche 72 (16 % der Patienten) und Woche 96 (1 % der Patienten) [56].

Während der Studie MOR-004 waren zwar keine chirurgischen Eingriffe erlaubt, diese konnten jedoch aufgrund des langen Zeitraums der Verlängerungsstudie aus Gründen der Vernunft oder Ethik in MOR-005 nicht untersagt werden.

In Bezug auf Details der Methodologie und der Studienpopulation wird daher auf den Studienbericht von MOR-005 [50] und auf die Advisory Committee Briefing Materials [27] verwiesen.



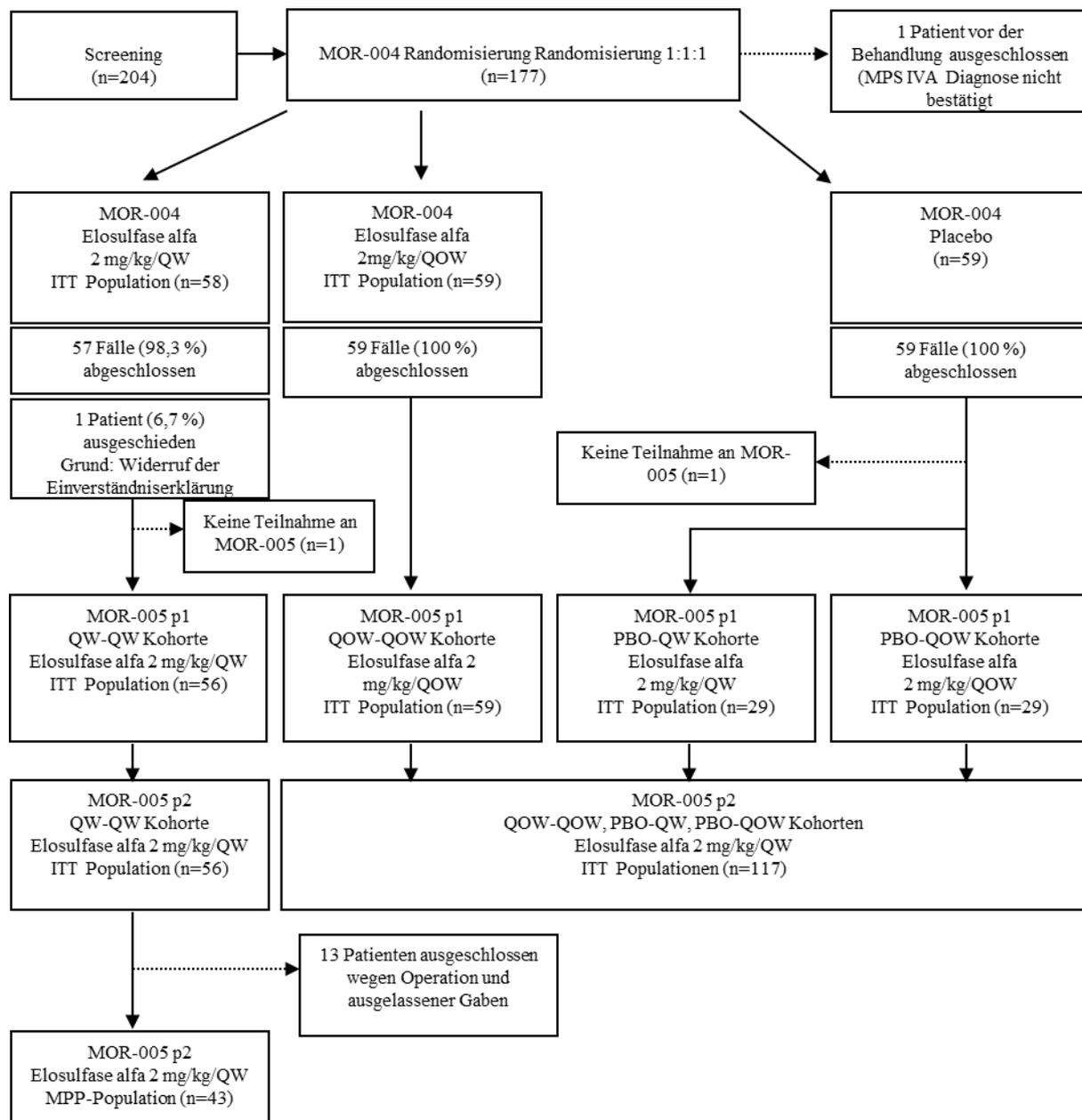
## Abbildung 4: Design der Studien MOR-004 und MOR-005

Quelle: [50]

Die Patienten kamen für die Studie MOR-004 infrage, wenn sie mindestens 5 Jahre alt waren und bei ihnen eine klinisch diagnostizierte MPS IVA durch verminderte GALNS-Aktivität in Fibroblasten oder Leukozyten oder Gentests bestätigt wurde. Patienten mit einer Gehstrecke zwischen 30 und 325 m im 6MWT vor Beginn der Behandlung wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studie umfasste eine bis zu 3-wöchige Screening-/Baseline-Phase und eine 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase. Innerhalb der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie waren umfangreichere chirurgische Eingriffe nicht möglich.

Nach Abschluss von MOR-004 kamen alle Patienten für eine Teilnahme an der Studie MOR-005 infrage, sofern bei ihnen keine Umstände vorlagen, die einen Studienabschluss beeinträchtigen würden, und sie voraussichtlich in der Lage waren, den Behandlungsplan einzuhalten.

In die Studie MOR-004 wurden insgesamt 177 Patienten randomisiert den Behandlungsgruppen zuteilt (ITT: n = 176, n = 59 Placebo, n = 58 Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich und n = 59 Elosulfase alfa 2 mg/kg alle zwei Wochen). Ein Patient der Placebogruppe, bei dem die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte und der keine Infusion erhalten hatte, wurde in Übereinstimmung mit dem statistischen Analyseplan aus allen Analysen ausgeschlossen. Somit entsprach die ITT- der Sicherheitspopulation. Insgesamt 175 der 176 Patienten beendeten die Studie (99,4 %) und nur ein Patient (0,6 %) brach die Studie ab (Widerruf der Einwilligungserklärung). Von den 175 Patienten, welche die Studie MOR-004 abschlossen, wurden 173 in MOR-005 aufgenommen. Ein Patient in der Gruppe mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa und ein Teilnehmer der Placebogruppe von MOR-004, welche die Studie MOR-004 abschlossen, wurden nicht in MOR-005 aufgenommen (Abbildung 5) [50].



ITT: Intention to treat; MPS IVA: Mukopolysaccharidose IVA; PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich; QOW: alle zwei Wochen.

Abbildung 5: Patientendisposition in den Studien MOR-004 und MOR-005

Die Prüfpräparate wurden jeweils über etwa 4 h unter enger Überwachung der Patienten infundiert. Die Infusionsrate wurde sukzessive alle 15 min erhöht, um das Risiko möglicher Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen zu minimieren.

Die relevante Population zur Beurteilung der Ausdauer sind jene Patienten, die mit der indizierten Dosis von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) behandelt wurden, eine akzeptable Compliance von >80 % aufwiesen und sich keinem chirurgischen Eingriff unterzogen haben. Daraus ergibt sich die modifizierte *Per-Protocol*-Population (MPP).

Der primäre Endpunkt der Studie MOR-005 war die Veränderung der Gehstrecke (in Metern) im 6MWT von der Baseline-Visite bis Woche 120. Sekundäre Endpunkte waren die Ausdauer im 3MSCT (Stufen/min) und die normalisierte Keratansulfat-Ausscheidung im Urin. Da es in der Studie MOR-005 keine Placebogruppe gab, konnte die Wirksamkeit der Behandlung nicht direkt beurteilt werden. Um jedoch die Auswertung der Ergebnisse in einen Kontext zu stellen, wurden Vergleiche mit einer nicht behandelten Population aus einer Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (MOR-001) durchgeführt [14].

### ***Studiendesign MOR-001***

Ursprünglich handelte es sich bei MOR-001 um eine Querschnittsstudie mit einer einzigen Visite bei MPS IVA-Patienten ohne Einschränkungen hinsichtlich Alter und Schweregrad der Symptome, in die der erste Patient 2008 aufgenommen wurde [4]. Um genauere Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf von MPS IVA zu gewinnen, wurde MOR-001 zur Längsschnittstudie erweitert und 2011 als solche an allen Zentren genehmigt. Für die Studienaufnahme musste die Bestätigung der Diagnose MPS IVA entweder durch einen molekulargenetischen Test oder eine reduzierte GALNS-Aktivität im Vergleich zum Normalbereich des Labors für die Enzymaktivität der GALNS dokumentiert sein. Es lag nicht von allen Patienten eine genetische Diagnose vor und folglich wurde diese Information weder analysiert noch in den Bericht aufgenommen. Ausschlusskriterien waren u. a. eine vorangegangene HSZT oder Begleiterkrankungen bzw. Zustände, welche die Studienteilnahme beeinträchtigen würden. Die Patienten blieben bis zu 10 Jahre lang in der Studie, es sei denn, ein Patient wurde in eine interventionelle klinische Prüfung aufgenommen oder die Studie wird aus klinischen oder formalen Gründen beendet.

Die Visiten fanden jährlich statt und bei jeder Visite wurde die Anamnese erhoben, klinische Bewertungen durchgeführt und der Keratansulfat-Spiegel im Urin bestimmt. Der 6MWT, 3MSCT und die respiratorischen Funktionstests wurden entsprechend veröffentlichten Richtlinien ausgeführt. Die Patienten in der Studie MOR-001 wurden über zwei Jahre beobachtet. In Jahr 0 (Baseline), Jahr 1 und Jahr 2 wurden 353, 184 bzw. 78 Patienten beurteilt.

**Vergleich der Studien MOR-004/005 mit MOR-001**

Von den vier Behandlungskohorten der Studie MOR-005 (QW-QW, QOW-QOW, PBO-QW und PBO-QOW) ist nur die QW-QW-Gruppe für die Nutzenbewertung von Elosulfase alfa geeignet, da dies die einzige Patientenkohorte ist, die die indizierte Dosis von Elosulfase alfa (2 mg/kg einmal wöchentlich) durchgehend über 120 Wochen erhalten hat. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Zuordnung der Beurteilungszeitpunkte (PBO-QW, PBO-QOW) und/oder unterschiedlichen Dosierungen (PBO-QOW, QOW-QOW) waren die übrigen Kohorten nicht für einen Vergleich mit MOR-001 geeignet. Daher wurden nur die Daten von Patienten ausgewertet, die über 120 Wochen die indizierte Dosis von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) erhalten haben. Die Auswertung der ITT-QW-QW-Population ist allerdings durch chirurgische Eingriffe verzerrt und spiegelt daher nicht die Langzeitanwendung von Elosulfase alfa wider. Um die Wirkung der Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa auf die Ausdauer beurteilen zu können, umfasste die relevante Population jene Patienten der ITT-QW-QW-Gruppe, die eine akzeptable Compliance von >80 % aufwiesen und sich keinem chirurgischen Eingriff unterzogen haben. Daraus ergibt sich die modifizierte *Per-Protocol*-Population (MPP QW-QW).

Um eine nicht behandelte Subpopulation (MOR-001 ITT) zu erhalten, die mit der ITT-Population von MOR-005 vergleichbar ist, wurde eine Untergruppe von Patienten verwendet, die folgende Kriterien erfüllen: Alter  $\geq 5$  Jahre und durchschnittliche Gehstrecke beim 6MWT  $\geq 30$  und  $\leq 325$  m bei Baseline, Vorliegen von Langzeitdaten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 der Nachbeobachtung). Die ITT-Population von MOR-001 war weiter eingeschränkt, da Patienten ausgeschlossen waren, die sich innerhalb von 3 Monaten vor Erhebung ihrer Baseline-Daten oder während des anschließenden 2-Jahres-Zeitraums einem orthopädischen Eingriff unterzogen haben, um eine mit der MPP-Population von MOR-005 vergleichbare, nicht behandelte Subpopulation (MOR-001 MPP) zu erhalten.

Von den 353 Patienten der Studie MOR-001 liegen von 184 Patienten Langzeitdaten vor. Von diesen 184 erfüllen wiederum 97 Patienten die Einschlusskriterien von MOR-004/005 hinsichtlich Alter und Gehstrecke bei Studienbeginn (MOR-001 ITT). Für den Vergleich mit der MPP-Population von MOR-005 (keine chirurgischen Eingriffe) wurden weitere 18 Patienten aus der Analyse herausgenommen, woraus sich eine Gesamtzahl von 79 Patienten für den Vergleich ergibt. Die Inzidenz chirurgischer Eingriffe war bei Patienten in den Studien MOR-004/005 (38/173, 22 %) und MOR-001 (18/97, 19 %) vergleichbar.

In Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 sind die demographischen Angaben und Charakteristika der Patienten aus der Studie MOR-005 dargestellt sowie die entsprechenden Subpopulationen von MPS IVA-Patienten aus der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (MOR-001). Die demographischen Angaben und Baseline-Charakteristika waren relativ ähnlich.

Die Anzahl der Patienten aus der Studie MOR-001 war für jeden Zeitpunkt deutlich geringer. Daher wurden die Baseline-Charakteristika für die Patienten untersucht, von denen bei jeder

Nachbeobachtungsvisite Daten erhoben wurden. Trotz der geringeren Stichprobengrößen blieben die Baseline-Charakteristika vergleichbar [56].

Da es sich bei der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf um eine Beobachtung handelte, war der genaue Zeitpunkt der Nachbeobachtungsvisiten unterschiedlich. Die Zeitfenster für die Visiten lagen zwischen Tag 270 und 609 für die Bewertung in Jahr 1 bzw. Tag 610 bis 944 im 2. Jahr [14]. Tatsächlich fanden die Visiten im Schnitt (SD) in Jahr 1 an Tag 446 (74) und in Jahr 2 an Tag 749 statt, oder nach etwa 64 bzw. 107 Wochen. Diese Zeitpunkte wurden mit Woche 72 und 120 der Studien MOR-004/005 verglichen [14].

## **Studienpopulationen**

**Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen**

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Study	N	Alter (Jahre)		Geschlecht w / m (%)	Ethnie Weiß / andere (%)	6MWT (m)		3MSCT (Stufen/min)		uKS (%)	
		Mittelwert (SD)	Median (min, max)			Mittelwert (SD)	Median (min, max)	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW)</b>											
<i>MPP QW-QW</i>	43	13.5 (8.6)	11.1 (5.0, 65.0)	22 (51.2) 21 (48.8)	28 (65.1) 15 (34.9)	208.8 (73.2)	226.9 (56.3, 309.0)	31.3 (16.2)	31.3 (0.0, 71.9)	24.9 (13.1)	23.4 (2.1, 52.8)
<i>ITT QW-QW</i>	56	12.8 (8.0)	10.6 (5.0, 41.9)	30 (53.6) 26 (46.4)	35 (62.5) 21 (37.5)	209.4 (71.8)	218.7 (56.3, 321.5)	30.1 (16.2)	30.7 (0.0, 71.9)	27.2 (14.2)	25.0 (2.1, 59.0)
3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; w: weiblich; m: männlich; MPP: modified per protocol; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; uKS: Keratanesulfat im Urin											
ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005											
MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen											
Quelle: [14]											

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung

Studie Population	N	Alter (Jahre)		Ge- schlecht w / m (%)	Ethnie Weiß / andere (%)	6MWT (m)		3MSCT (Stufen/min)		uKS (%)	
		Mittelwert (SD)	Median (min, max)			Mittelwert (SD)	Median (min, max)	Mittelwert (SD)	Median (min, max)	Mittelwert (SD)	Median (min, max)
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>											
<i>MPP Baseline</i>	79	17,8 (13,0)	12,0 (5,0, 65,0)	48 (60,8) 31 (39,2)	72 (91,1) 7 (8,9)	201,4 (83,4)	221,5 (30,0, 325,0)	32,2 (17,8)	30,6 (0,0, 85,6)	32,2 (27,4)	27,6 (2,3, 168,1)
<i>MPP Jahr 1</i>	63	17,6 (11,2)	13,4 (5,5, 49,2)	39 (61,9) 24 (38,1)	n/a	204,4 (83,4)	220,0 (30,0, 316,0)	30,6 (18,2)	27,7 (0,0, 85,6)	32,6 (29,1)	22,3 (2,8, 168,1)
<i>MPP Jahr 2</i>	25	20,9 (17,0)	12,3 (5,0, 65,6)	12 (48,0) 13 (52,0)	n/a	214,4 (75,3)	225,0 (60,0, 325,0)	31,4 (15,5)	29,0 (12,3, 60,3)	27,6 (20,6)	25,8 (2,3, 68,4)
<i>ITT Baseline</i>	97	16,3 (12,2)	11,0 (5,0, 41,9)	56 (57,7) 41 (42,3)	86 (88,7) 11 (11,3)	207,8 (84,3)	225,5 (30,0, 325,0)	31,3 (17,5)	29,3 (0,0, 85,6)	33,5 (25,6)	30,7 (2,3, 168,1)
<i>ITT Jahr 1</i>	97	16,3 (12,2)	11,0 (5,0, 41,9)	56 (57,7) 41 (42,3)	n/a	n=77 201,8 (83,7)	206,9 (30,0; 320,0)	n=72 30,7 (17,7)	28,0 (0,0; 85,6)	33,5 (25,6)	30,7 (2,3; 168,1)
<i>ITT Jahr 2</i>	40	17,0 (14,8)	11,0 (1,0; 65,0)	19 (47,5%) 21 (52,5%)	n/a	n=38 206,7 (81,3)	218,3 (60,0; 325,0)	n=33 28,7 (16,1)	24,3 (0,0; 60,4)	31,2 (18,6)	2,3; 68,5
<p>3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; w: weiblich; m: männlich; MPP: modified per protocol; ITT: Intention to treat; SD: Standardabweichung; uKS: Keratanesulfat im Urin</p> <p>MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR_004/005 ITT Population entsprach: <math>\geq 5</math> Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz <math>\geq 30</math> und <math>\leq 325</math> m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.</p> <p>MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen</p> <p>Quelle: [14], [55, 56]</p>											

Die Baseline Charakteristika der Studienpopulationen der MOR-004/005 Studie sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Augenscheinlich gab es keine Unterschiede zwischen der ITT QW-QW und der MPP QW-QW Population. Das mediane Alter war vergleichbar zwischen der MPP und der ITT Population (11,1 / 10,6 Jahre). Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt in Bezug auf den Anteil an weiblichen Patienten, sowie den Anteil an weißen Patienten (51,2 / 53,6 % und 65,1 / 62,5 %). Die Ergebnisse des 6MWT (208,8 / 209,4 m), 3MSCT (31,3/ 30,7 Stufen/min) und Keratansulfat im Urin (24,9 / 27,2 %) deuten darauf hin, dass die beiden Populationen (MPP und ITT) vergleichbar waren in Bezug auf die Krankheitsschwere.

Die Baselinecharakteristika für die gematchten Populationen der Studie MOR-001 (MPP und ITT) sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Eine Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren war nur für einen Teil der Patienten der MPP Population verfügbar (Baseline: n=79, Jahr 1: n=63; Jahr 2: n=25). Insgesamt waren die Patientengruppen jedoch vergleichbar mit der Gesamtpopulation. Das mediane Alter der Patienten in der MPP Population war 12,0 / 13,4 / 12,3 Jahre für die Baseline, Jahr 1 und Jahr 2 Patientengruppen. Der Anteil an weiblichen Patienten war in der Baseline und Jahr 1 Patientengruppe etwas höher im Vergleich zu der Jahr 2 Patientengruppe (60,8 / 61,9 / 48,0 %). Es ist nicht davon auszugehen, dass der Anteil an weiblichen Patienten einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Die mittleren Werte des 6MWT und 3MSCT zu Baseline waren vergleichbar zwischen den Patientengruppen (201,4 / 204,4 / 214,4 m und 32,2 / 30,6 / 31,4 Stufen/min).

Die gematchte ITT Population aus MOR-001 war vergleichbar mit der gematchten MPP Population.

Die Patienten aus MOR-004/005 waren im Vergleich mit den gematchten Populationen aus MOR-001 im Median etwas jünger (MPP: 11,1 / 12,0 Jahre), hatten einen geringeren Anteil an weiblichen Patienten (51,2 / 60,8 %) und hatten geringere Keratansulfat-Werte im Urin zu Baseline (24,9 / 32,2 %). Die Baseline-Werte des 6MWT und des 3MSCT waren vergleichbar (218,8 / 201,4 m und 31,3 / 32,2 Stufen/min). In Bezug auf die Krankheitsschwere wird daher davon ausgegangen, dass die Gruppen vergleichbar sind.

**4.4.2.2.3 Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien****Endpunkte**

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte der eingeschlossenen Studien

Studie	Mortalität	6MWT	3MSCT	FVC	FEV <sub>1</sub>	MVV	MPS HAQ	UE
MOR-001	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
MOR-005	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

**4.4.2.2.4 Ergebnisse der klinischen Studien – Ausdauer (6MWT)**

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Langzeitwirksamkeit – Ausdauer (6MWT)

Studie	Operationalisierung
MOR-001	<p>Die Patienten wurden instruiert, innerhalb von 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen.</p> <p>Bei MOR-001 handelte es sich um eine Langzeitstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf. Der 6MWT wurde bei Baseline (Woche 0) sowie bei den nachfolgenden Studienvisiten bewertet.</p> <p>Die einzige vorab geplante statistische Auswertung war eine deskriptive und graphische Analyse der Baseline- und Langzeitdaten, einschließlich Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Um Patienten mit niedrigen und hohen Keratansulfat-Spiegeln im Urin zu vergleichen, wurde eine ANOVA (kontrolliert für Altersgruppe) durchgeführt. Die statistische Analyse umfasste in jedem Fall den Mittelwert aller Tests pro Datenerhebungstag oder eines Einzeltests, sofern nur ein Testergebnis vorlag. Bei Patienten, die körperlich nicht dazu in der Lage waren, die funktionalen Ausdauer Tests durchzuführen, wurde der Score für die Funktionstests auf 0 gesetzt. Andere fehlende Daten wurden jedoch nicht durch Imputation ersetzt.</p> <p>Auf Anstrengungen beruhende Bewertungen sollten bei Patienten durchgeführt werden, die nach Meinung des Prüfarztes ein ausreichendes Alter und einen entsprechenden Reifegrad der Entwicklung aufweisen. Aufgrund der für die Tests notwendigen körperlichen Anstrengung ist es wahrscheinlich erforderlich, diese an unterschiedlichen Tagen durchzuführen, und nicht noch am selben Tag nach einer längeren Reise. Bei Vorliegen einer klinischen Kontraindikation kann der Prüfarzt entscheiden, auf den 6MWT zu verzichten.</p>
MOR-004/005	<p>Der primäre Endpunktparameter der Studie MOR-004 war die Änderung der Gehstrecke im 6MWT in Woche 12 und 24 im Vergleich zur Baseline. In der Studie MOR-005 wurden die Daten für diesen Endpunkt in Woche 0 (Woche 24 der Studie MOR-004) und in den Wochen 12, 24 und 48 erhoben. In Teil 2 wurden die Tests alle 48 Wochen vorgenommen. Für jede Visite wurden zwei 6MWTs durchgeführt. An einem bestimmten Tag sollte jeweils nur ein Test vorgenommen werden.</p> <p>Die Patienten wurden instruiert, innerhalb von 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Gehhilfen waren erlaubt, mussten jedoch während der gesamten Studie durchgehend benutzt werden; Gehhilfen durften nicht während der Studie MOR-005 neu hinzugenommen werden, sofern sie nicht auch während der Studie MOR-004 angewendet wurden. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden mittels eines Pulsoximeters unmittelbar vor Beginn des 6MWT und direkt nach Abschluss des Tests sowie 2 Minuten danach gemessen.</p> <p>Bei Patienten, die verstarben oder körperlich nicht dazu in der Lage waren, den Test durchzuführen, wurde der Score für die Funktionstests auf 0 gesetzt. Wurde nur ein Testscore erhoben, so wurde dieser für die Imputation des fehlenden Scores verwendet. Als Score für die Woche der Visite wurde der Durchschnitt zweier Messungen verwendet. Diese Regeln galten für alle Analysen zum 6MWT.</p> <p>Die statistische Analyse umfasste in jedem Fall den Mittelwert beider Tests pro Datenerhebungstag oder eines Einzeltests, sofern nur ein Testergebnis vorlag. Die Veränderung der Gehstrecke (in Metern) im 6MWT zwischen Baseline und Woche 48 in der Studie MOR-005 wurde mittels einer ANCOVA (mit Messwiederholung) analysiert, mit den Faktoren Behandlung, Altersgruppe (5–11, 12–18, <math>\geq 19</math> Jahre) und 6MWT-Kategorie bei der Baseline-Visite (<math>\leq 200</math> m und <math>&gt; 200</math> m) (primäre Analyse methode).</p>

In Tabelle 4-36 sind deskriptive Statistiken zu den Gehstrecken für die MPP- und ITT-QW-QW-Behandlungsgruppen bis Woche 120 nach Erhebung der Baseline-Daten (Woche 96 der Studie MOR-005) angegeben. Zur Auswertung der Daten ist anzumerken, dass Daten einer 2-jährigen Nachbeobachtung in der entsprechenden Population der Studie MOR-001 (MOR-

001 MPP) nur für eine Untergruppe von Patienten vorlagen (Baseline: n = 79, Jahr 1: n = 63 und Jahr 2: n = 25). Hinweis: Das „N“ in den nachstehenden Tabellen steht für die Anzahl an Patienten mit vollständigen Beobachtungen und kann daher leicht von der Gesamtpopulation zu Studienbeginn (dargestellt in Tabelle 4-33) abweichen und zwischen den Studienendpunkten unterschiedlich sein. In Abbildung 6 und

Abbildung 7 ist eine graphische Darstellung der Daten aus den Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 zu finden.

In Tabelle 4-36 ist bezüglich des primären Endpunkts dargestellt, dass sich bei Patienten unter der Behandlung mit Elosulfase alfa über zwei Jahre die Gehstrecke um 39,9 m (SE 10,1 m) verbesserte. Die durchschnittliche prozentuale Veränderung betrug 22,9%. Bei nicht behandelten Patienten aus der Studie MOR-001 kam es zu einer Verschlechterung um 19,3 m (SE 17,5 m). Die durchschnittliche prozentuale Veränderung lag bei -6,9%. Beim Vergleich der Effektgröße mittels Hedges' g (nicht verzerrt) wies die MPP-QW-QW-Population eine Effektgröße von 0,481 (95%-KI: -18,75, 17,79) gegenüber 0,12 (95%-KI: -21,53, 21,78) in der entsprechenden Population der Studie MOR-001 auf, was auf einen positiven Behandlungseffekt von Elosulfase alfa hindeutet. Dies wird durch die in Tabelle 4-37 dargestellte ANCOVA belegt, die zeigt, dass mit Elosulfase alfa behandelte Patienten signifikant bessere Ergebnisse beim 6MWT erreichten als die nicht behandelte Population aus der Studie MOR-001 ( $p = 0,0002$ ).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 72<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 1	64	210,2 (84,2)	221,5 (30,0, 325,0)	201,8 (94,9)	199,5 (0,0, 370,0)	-4,4 (9,0) -6,6%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	43	208,8 (73,2)	226,9 (56,3, 309,0)	246,3 (97,5)	255,1 (0,0, 422,5)	37,5 (11,0) 22,5%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 2	25	210,4 (84,2)	221,5 (30,0, 325,0)	195,0 (94,7)	180,0 (0,0, 363,0)	-19,4 (15,2) -6,9%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	41	208,8 (73,2)	226,8 (56,3, 309,0)	250,3 (96,6)	265,5 (0,0, 392,5)	39,9 (10,1) 22,9%
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2-Jahres-Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen</p> <p>MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance &gt;80% und keinen Operationen</p> <p>Quelle: [57]</p>						

Tabelle 4-37: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76 und Woche 120 von

unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP</b>	64	-8,3 (9,12)	0,0017	25	-22,6 (11,70)	0,0002
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW</b>	43	39,5 (11,50)		41	40,2 (10,83)	

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen

2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie, und Wert zu Baseline (nur 3MSCT und Keratansulfat im Urin) als Kovariaten. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten

MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen

MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen

Quelle: [58]

In der ITT-Population kam es bei jenen Patienten, die einmal wöchentlich mit Elosulfase alfa behandelt wurden, zu einer Verbesserung von 32,0 m (SE: 11,3 m) beim 6MWT gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-38). Die durchschnittliche prozentuale Veränderung lag bei 18,2%. Bei den entsprechenden Patienten aus der MOR-001-Kohorte kam es nach zwei Jahren zu einer Verschlechterung um -15,6 m (SE 11,9 m) gegenüber dem Ausgangswert. Die durchschnittliche Veränderung betrug -7,2%. In der ITT-Population wies die QW-QW-Gruppe eine Effektgröße für die Behandlung von 0,37 (95%-KI: -17,46, 16,72) auf, im Vergleich zu 0,12 (95%-KI: -16,23, 16,47) in der entsprechenden Kohorte der Studie MOR-001. In Tabelle 4-39 sind die Ergebnisse der ANCOVA dargestellt, die zeigen, dass es bei jenen Patienten, die einmal wöchentlich mit Elosulfase alfa behandelt wurden, gegenüber nicht behandelten Patienten zu einer signifikanten Verbesserung kam ( $p = 0,005$ ).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 1</i>	77	207,6 (84,9)	220,5 (30,0, 325,0)	196,6 (100,3)	198,0 (0, 394,0)	-5,2 (9,4) 9,9%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	54	209,7 (73,0)	218,7 (56,3, 321,5)	240,4 (103,5)	255,0 (0,0, 422,5)	30,7 (10,2) 16,6%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 2</i>	38	207,6 (84,9)	220,5 (30,0, 325,0)	191,0 (100,2)	193,4 (0,0, 399,7)	-15,6 (11,9) -7,2%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	51	209,7 (73,0)	218,7 (56,3, 321,5)	242,9 (103,9)	257,0 (0,0, 392,5)	32,0 (11,3) 18,2%
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ITT: Intention to treat; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR_004/005 ITT Population entsprach: <math>\geq 5</math> Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz <math>\geq 30</math> und <math>\leq 325</math> m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.</p> <p>ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005</p> <p>Quelle: [57]</p>						

Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (6MWT) in Woche 76 und Woche 120 von

unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE) %	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE) %	P- Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT</b>	77	-8,58 (9,01) 8,07%	0,0049	38	-16,2 (11,73) -4,34%	0,0029
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW</b>	54	32,33 (11,01) 17,95%		51	32,7 (11,04) 19,41%	

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen

2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie, und Wert zu Baseline (nur 3MSCT und Keratansulfat im Urin) als Kovariaten. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten

Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z.B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung)

MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR\_004/005 ITT Population entsprach:  $\geq 5$  Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz  $\geq 30$  und  $\leq 325$  m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.

ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005

Quelle: [59]

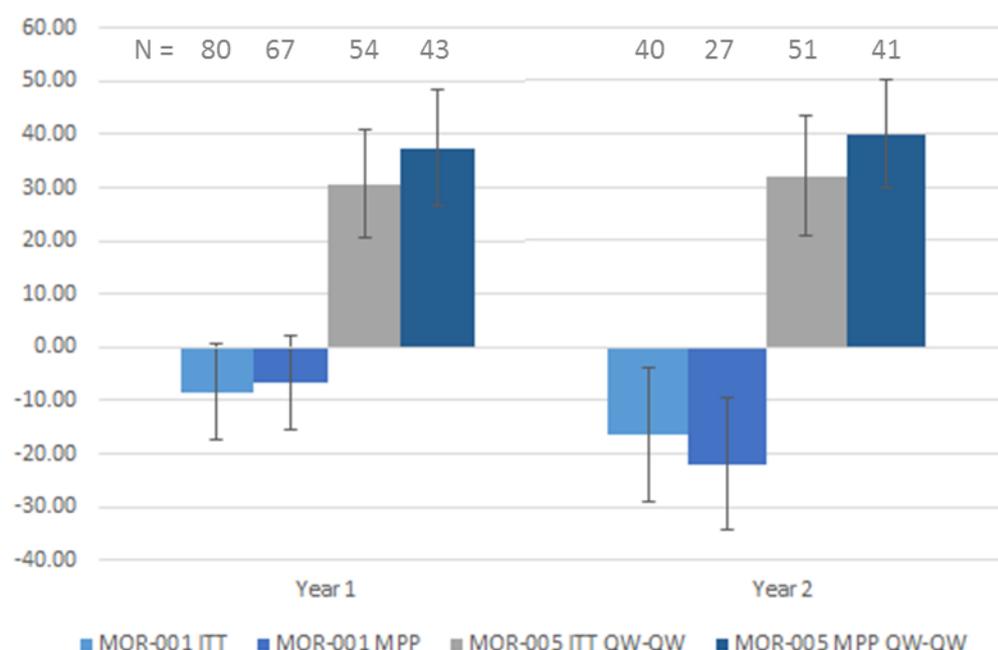


Abbildung 6: Mittlere Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (6MWT [m]) in Woche 76/Jahr 1 und Woche 120/Jahr 2 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT/MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT/MPP)

Quelle: Nach [14]

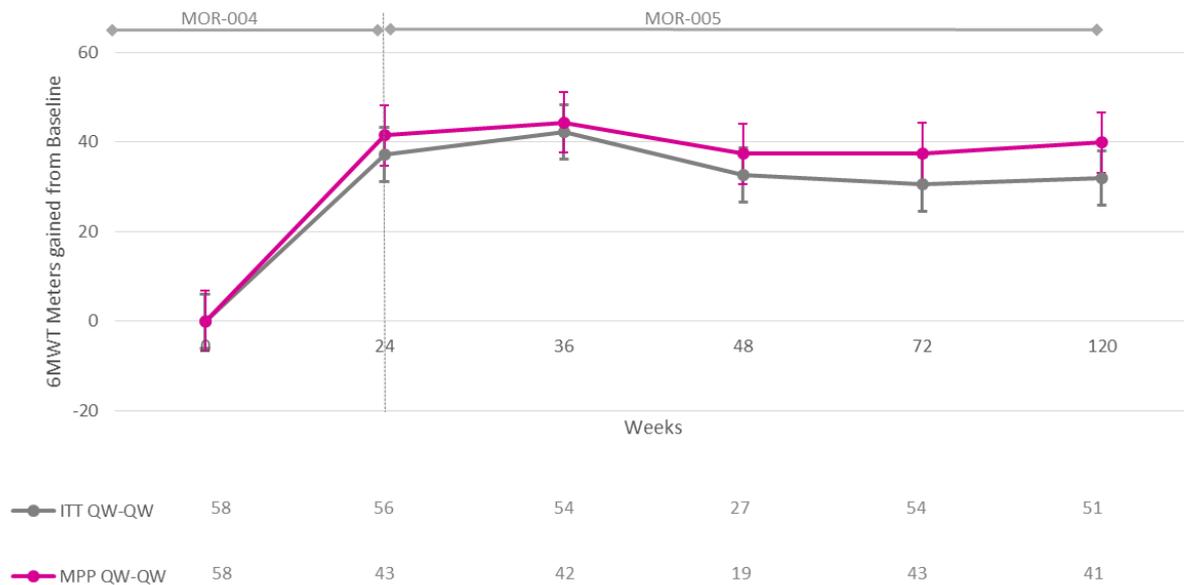


Abbildung 7: Mittlere Änderung im 6MWT von Baseline bis Woche 120: ITT QW-QW und MPP QW-QW

Quelle: Adaptiert von [14]

### Diskussion der Ergebnisse zur Ausdauer (6MWT)

Die Ergebnisse der über 120 Wochen gewonnenen Daten der Studie MOR-005 haben gezeigt, dass bei den Patienten im Schnitt der in der pivotalen Studie MOR-004 festgestellte Nutzen erhalten blieb. Unter der Behandlung zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen im Vergleich zu nicht behandelten Patienten (Hendriksz 2016). Weiterhin ist bemerkenswert, dass Patienten mit MPS IVA beim 6MWT sehr niedrige Ausgangswerte erreichen (etwa 200 m) und bei diesen Patienten würden selbst kleine Verbesserungen zu einer erheblich verbesserten Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, wie etwa ein selbständiger Toilettengang, und einer geringeren Abhängigkeit von der Unterstützung durch Pflegepersonen führen. Dies zählt zu den größten Verbesserungen, die in einem ähnlichen Zeitrahmen bei Enzymersatztherapien berichtet wurden.



**4.4.2.2.5 Ergebnisse der klinischen Studien – Ausdauer (3MSCT)**

Tabelle 4-40: Operationalisierung der Langzeitwirksamkeit – Ausdauer (3MSCT)

Studie	Operationalisierung
MOR-001	<p>Die Patienten wurden instruiert, innerhalb von 3 Minuten so weit wie möglich Treppen zu steigen. Bei MOR-001 handelte es sich um eine Langzeitstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf. Der 3MSCT wurde bei Baseline (Woche 0) sowie bei den nachfolgenden Studienvisiten bewertet.</p> <p>Die einzige vorab geplante statistische Auswertung war eine deskriptive und graphische Analyse der Baseline- und Langzeitdaten, einschließlich Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Um Patienten mit niedrigen und hohen Keratansulfat-Spiegeln im Urin zu vergleichen, wurde eine ANOVA (kontrolliert für Altersgruppe) durchgeführt. Die statistische Analyse umfasste in jedem Fall den Mittelwert aller Tests pro Datenerhebungstag oder eines Einzeltests, sofern nur ein Testergebnis vorlag. Bei Patienten, die körperlich nicht dazu in der Lage waren, die funktionalen Ausdauer Tests durchzuführen, wurde der Score für die Funktionstests auf 0 gesetzt. Andere fehlende Daten wurden jedoch nicht durch Imputation ersetzt.</p> <p>Auf Anstrengungen beruhende Bewertungen sollten bei Patienten durchgeführt werden, die nach Meinung des Prüfarztes ein ausreichendes Alter und einen entsprechenden Reifegrad der Entwicklung aufweisen. Aufgrund der für die Tests notwendigen körperlichen Anstrengung ist es wahrscheinlich erforderlich, diese an unterschiedlichen Tagen durchzuführen, und nicht noch am selben Tag nach einer längeren Reise. Bei Vorliegen einer klinischen Kontraindikation kann der Prüfarzt entscheiden, auf den 3MSCT zu verzichten.</p>
MOR-005	<p>Für jede Visite wurden zwei 3MSCTs durchgeführt. An einem bestimmten Tag wurde jeweils nur ein Test vorgenommen. Die Patienten sollten 3 Minuten lang Treppen hochgehen, die mit einem Geländer zur Unterstützung versehen waren. Die Anzahl der erklommenen Stufen wurde nach 1, 2 und 3 Minuten dokumentiert. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden mittels eines Pulsoximeters unmittelbar vor Beginn des Treppensteigen-Tests und direkt nach dem Abschluss sowie 2 Minuten danach gemessen. Der 6MWT und der 3MSCT wurden in Woche 12 und 24 und anschließend in Abstand von 24 Wochen durchgeführt. In Teil 2 wurden die Tests alle 48 Wochen vorgenommen.</p> <p>Bei Patienten, die verstarben oder körperlich nicht dazu in der Lage waren, den Test durchzuführen, wurde der Score für die Funktionstests auf 0 gesetzt. Wurde nur ein Testscore erhoben, so wurde dieser für die Imputation des fehlenden Scores verwendet. Als Score für die Woche der Visite wurde der Durchschnitt zweier Messungen verwendet. Diese Regeln galten für alle Analysen zum 3MSCT.</p> <p>Die Primäranalyse war eine ANCOVA mit Messwiederholung zur Veränderung beim 3MSCT (Stufen/Minute) gegenüber Baseline anhand der ITT-Population. Das Modell umfasste Behandlung, Zeitpunkt (Woche der Visite), Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersstratifizierung in der Studie MOR-004 (5–11, 12–18, ≥19 Jahre), Stratifizierung nach dem Ausgangswert beim 6MWT in der Studie MOR-004 (≤200 m und &gt;200 m) als Faktoren und den Ausgangswert beim 3MSCT (Stufen/Minute) in der Studie MOR-004 als Kovariate.</p> <p>Anhand der kleinsten Quadrate geschätzte Mittelwerte (LS-Mittelwerte) und das Konfidenzintervall für die Behandlungsgruppen zu jeder planmäßigen Visite werden in tabellarischer Form dargestellt.</p> <p>Die primären Analysemodelle wurden auf die <i>Per-Protocol</i>-Population als Sensitivitätsanalysen angewandt.</p>

Tabelle 4-41 zeigt die Ergebnisse des 3MSCT für die MPP-Population. Die Daten des 3MSCT deuten darauf hin, dass sich bei Patienten unter der Behandlung mit Elosulfase alfa über zwei Jahre die Anzahl der erklommenen Stufen um 6,7 (SE 2,0) verbesserte. Die durchschnittliche

prozentuale Veränderung betrug 51,0%. Bei nicht behandelten Patienten aus der Studie MOR-001 kam es zu einer Verschlechterung um -1,4 Stufen (SE 3,7). Die durchschnittliche Veränderung betrug 15,3%. Beim Vergleich der Effektgröße mittels Hedges' g (nicht verzerrt) ergab sich für die MPP-QW-QW-Population ein Wert von 0,34 (95%-KI: -4,53, 3,84) gegenüber 0,09 (95%-KI: -4,78, 4,96) in der entsprechenden Population der Studie MOR-001, was darauf hindeutet, dass die Behandlung mit Elosulfase alfa einen positiven Behandlungseffekt hat. Dies wird durch die in Tabelle 4-42 dargestellte ANCOVA belegt, die zeigt, dass mit Elosulfase alfa behandelte Patienten signifikant bessere Ergebnisse beim 3MSCT erreichten als die nicht behandelte Population aus der Studie MOR-001 ( $p = 0,04$ ).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (3MSCT [stairs/m]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 1	61	32,2 (18,1)	30,6 (0,0, 85,6)	31,6 (18,5)	29,0 (0,0, 83,5)	0,7 (1,7) 19,0%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	43	31,3 (16,2)	31,3 (0,0, 71,9)	37,0 (19,6)	33,8 (0,0, 78,5)	5,7 (1,5) 43,0%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 2	23	32,2 (18,12)	30,6 (0,0, 85,6)	31,3 (15,1)	29,0 (0,0, 60,0)	-0,1 (3,7) 15,3%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	41	31,3 (16,4)	31,3 (0,0, 71,9)	38,1 (21,7)	34,8 (0,0, 75,6)	6,7 (2,0) 51,0%
<p>3MSCT: 3-Minuten-Teppentest; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen</p> <p>MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance &gt;80% und keinen Operationen</p> <p>Quelle: [57]</p>						

Tabelle 4-42: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (3MSCT [Stufen/min]) in Woche 76 und Woche 120 von

unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP</b>	61	0,5 (1,54)	0,0595	23	-1,1 (2,36)	0,0407
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW</b>	43	5,3 (1,91)		41	6,0 (2,4)	

3MSCT: 3-Minuten-Teppentest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen

2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie, und Wert zu Baseline (nur 3MSCT und Keratansulfat im Urin) als Kovariaten. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten

MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen

MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen

Quelle: [58]

Tabelle 4-43 zeigt die Ergebnisse für die ITT-Population. Bei Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden, hatte sich über zwei Jahre die Anzahl der erklommenen Stufen um 5,5 (SE 1,9) verbessert. Die durchschnittliche prozentuale Veränderung lag bei 42,8%. Bei nicht behandelten Patienten aus der Studie MOR-001 kam es hingegen zu einer Verschlechterung um -0,5 Stufen (SE 2,8). Die durchschnittliche Veränderung betrug 7,2%. Beim Vergleich der Effektgröße mittels Hedges' g (nicht verzerrt) ergab sich für die ITT-QW-QW-Population ein Wert von 0,28 (95%-KI: -4,10, 3,54) gegenüber 0,03 (95%-KI: -4,09, 4,14) in der entsprechenden Population der Studie MOR-001, was darauf hindeutet, dass die Behandlung mit Elosulfase alfa einen positiven Behandlungseffekt hat. Dies wird durch die in Tabelle 4-44 dargestellte ANCOVA belegt, die zeigt, dass mit Elosulfase alfa behandelte Patienten signifikant bessere Ergebnisse beim 3MSCT erreichten als die nicht behandelte Population aus der Studie MOR-001 ( $p = 0,05$ ).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Ausdauer (3MSCT [Stufen/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SE)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 1</i>	72	31,3 (17,8)	29,3 (0,0, 85,6)	30,5 (19,1)	29,0 (0,0, 83,5)	-0,2 (1,5) 11,5%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	54	29,9 (16,4)	30,7 (0,0, 71,9)	34,9 (20,5)	33,2 (0,0, 78,5)	5,0 (1,4) 35,9%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 2</i>	33	31,3 (16,2)	29,3 (0,0, 85,6)	28,2 (17,5)	23,3 (0,0, 74,7)	-0,5 (2,8) 7,2%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	51	29,9 (16,4)	30,7 (0,0, 71,9)	35,4 (22,1)	33,2 (0,0, 75,6)	5,5 (1,9) 42,8%
<p>3MSCT: 3-Minuten-Teppentest; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR_004/005 ITT Population entsprach: <math>\geq 5</math> Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz <math>\geq 30</math> und <math>\leq 325</math> m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.</p> <p>ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005</p> <p>ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.</p> <p>MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance &gt;80% ohne Operationen</p> <p>Quelle: [57]</p>						

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (3MSCT [Stufen/min]) in Woche 76 und

Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE) %	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE) %	P- Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT</b>	72	-0,62 (1,42) 6,93%	0,0157	33	-1,00 (2,21) 12,64%	0,0480
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW</b>	54	4,87 (1,69) 40,19%		51	5,12 (2,10) 45,31%	

3MSCT: 3-Minuten-Teppensteigen-Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen

2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie, und Wert zu Baseline (nur 3MSCT und Keratansulfat im Urin) als Kovariaten. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten

Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z.B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung)

MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR\_004/005 ITT Population entsprach:  $\geq 5$  Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz  $\geq 30$  und  $\leq 325$  m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.

MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance  $>80\%$  und keinen Operationen.

ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.

MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance  $>80\%$  ohne Operationen

Quelle: [59]

### Diskussion der Ergebnisse zur Ausdauer (3MSCT)

Bezüglich der Ergebnisse beim 3MSCT, die während der 24-wöchigen Studie MOR-004 nicht signifikant waren, wurde im Rahmen der Langzeitstudie MOR-005 statistische Signifikanz in den MPP-Populationen im Vergleich zur entsprechenden Population in der Studie MOR-001 erreicht ( $p < 0,05$ ). Der allmähliche Verlauf der Verbesserung beim 3MSCT im Vergleich zur Verbesserung beim 6MWT ist bemerkenswert und könnte darauf hindeuten, dass bei MPS IVA-Patienten der 3MSCT weniger sensitiv für kurzfristige Behandlungseffekte ist als der 6MWT. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Treppensteigen für MPS IVA-Patienten eine größere Herausforderung darstellt als das Gehen beim 6MWT. Gründe dafür sind der extreme Kleinwuchs und die Auswirkungen der Erkrankung an Knöcheln, Knien und Hüften sowie an den oberen Gliedmaßen, die das Treppensteigen durch Festhalten am Geländer erleichtern.

#### 4.4.2.2.6 Ergebnisse der klinischen Studien – Lungenfunktion (FVC, FEV<sub>1</sub>, MVV)

Manifestationen an den Atemwegen stellen die häufigste Todesursache bei MPS IVA-Patienten dar und sind für 63 % aller Todesfälle verantwortlich [5]. Zu den Manifestationen zählen eine Obstruktion der oberen und unteren Atemwege sowie restriktive Lungenerkrankung [14].

Angesichts der mit MPS IVA assoziierten respiratorischen Manifestationen ist es wichtig, Endpunkte für die Lungenfunktion zu erfassen. Es ist anzumerken, dass Verbesserungen der Lungenfunktion erst nach einem gewissen Zeitraum beobachtet werden. Erfahrungen aus Studien mit anderen Enzymersatztherapien zeigen, dass es etwa zwei bis drei Jahre dauert, ehe Verbesserungen der Lungenfunktion in Erscheinung treten.

Um eine Verbesserung der Lungenfunktion bei MPS IVA-Patienten, die weniger Atemnot empfinden, zu bestimmen, muss eine Spirometrie durchgeführt werden. Die Lungenfunktion wurde anhand einer Reihe allgemein bekannter Endpunkte bestimmt:

- FVC (Luftvolumen, das nach maximaler Einatmung auf einmal forciert ausgeatmet werden kann)
- MVV (das maximale Luftvolumen, das bei wiederholter maximaler Einatemanstrengung ausgeatmet wird; kann für die Patienten anstrengender sein als andere Messungen)
- FEV<sub>1</sub> (innerhalb der ersten Sekunde nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmetes Luftvolumen)

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Langzeitwirksamkeit – Lungenfunktion (FVC, FEV<sub>1</sub>, MVV)

Studie	Operationalisierung
MOR-001	<p>Die respiratorische Funktion wurde beurteilt, um das forcierte Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (MVV) gemäß den Standards der <i>American Thoracic Society</i> zu bestimmen.</p> <p>Bei Patienten mit Tracheostomata wurde die respiratorische Funktion mittels eines Spirometers beurteilt, möglichst mit Verschluss des Tracheostomas und Dokumentation des Luftstroms oberhalb, aber nur, wenn der Patient den Eingriff tolerieren konnte und der Prüfarzt die Maßnahme für unbedenklich erachtete.</p> <p>Die Messungen zur Ausdauer und Lungenfunktion wurden für Visite 1 und 2 bis maximal Visite 10 durchgeführt.</p> <p>Auf Anstrengungen beruhende Bewertungen sollten bei Patienten durchgeführt werden, die nach Meinung des Prüfarztes ein ausreichendes Alter und einen entsprechenden Reifegrad der Entwicklung aufweisen. Aufgrund der für die Tests notwendigen körperlichen Anstrengung ist es wahrscheinlich erforderlich, diese an unterschiedlichen Tagen durchzuführen, und nicht noch am selben Tag nach einer längeren Reise. Bei Vorliegen einer klinischen Kontraindikation kann der Prüfarzt entscheiden, auf den 3MSCT zu verzichten.</p> <p>Die statistische Analyse umfasste in jedem Fall den Mittelwert aller Tests pro Datenerhebungstag oder eines Einzeltests, sofern nur ein Testergebnis vorlag. Bei Patienten, die körperlich nicht dazu in der Lage waren, die funktionalen Ausdauertests durchzuführen, wurde der Score für die Funktionstests auf 0 gesetzt. Andere fehlende Daten wurden jedoch nicht durch Imputation ersetzt. Um die Veränderung der Messwerte für die Ausdauer zwischen Baseline und Jahr 1 bzw. Jahr 2 sowie die prozentuale Änderung der respiratorischen Funktion in denselben Zeiträumen abschätzen zu können, wurden ANCOVA-Modelle mit</p>

	Messwiederholung angewendet. Die Ergebnisse wurden auch einschließlich der Faktoren Behandlung, Altersgruppe (5–11, 12–18, $\geq 19$ Jahre) und 6MWT-Kategorie bei der Baseline-Visite ( $\leq 200$ m und $>200$ m) analysiert (primäre Analyseverfahren).
MOR-005	<p>Die respiratorische Funktion, einschließlich FEV<sub>1</sub>, forcierter inspiratorischer Vitalkapazität (FIVC), FVC und MVV, wurde gemäß den Standards der <i>American Thoracic Society</i> beurteilt [29].</p> <p>Bei Patienten, die verstarben oder körperlich nicht dazu in der Lage waren, den Test durchzuführen, wurde der Score für die Funktionstests auf 0 gesetzt. Verstorbenen Patienten oder solchen, die körperlich nicht zur Durchführung der Lungenfunktionstests in der Lage waren, wurde das schlechteste im Datensatz vorliegende Ergebnis zugeordnet, unabhängig von Behandlungsarm und Studienwoche. Diese Regeln galten für alle Analysen der Lungenfunktionstests.</p> <p>Die Primäranalyse war eine ANCOVA mit Messwiederholung zur prozentualen Veränderung der Lungenfunktionstests gegenüber Baseline anhand der ITT-Population. Das Modell umfasst Behandlung, Zeitpunkt (Woche der Visite), Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersstratifizierung in der Studie MOR-004 (5–11, 12–18, <math>\geq 19</math> Jahre), Stratifizierung nach dem Ausgangswert beim 6MWT in der Studie MOR-004 (<math>\leq 200</math> m und <math>&gt;200</math> m) als Faktoren und den entsprechenden Ausgangswert des Lungenfunktionstests in der Studie MOR-004 als Kovariate. Diese modellbasierte Analyse beinhaltet die Daten bis Woche 48 (Woche 24 der Studie MOR-005), und zwar nur die Daten der beiden Gruppen, die in MOR-004 auf Elosulfase alfa randomisiert wurden.</p> <p>Anhand der kleinsten Quadrate geschätzte Mittelwerte (LS-Mittelwerte) und das Konfidenzintervall für die Behandlungsgruppen zu jeder planmäßigen Visite sind in tabellarischer Form dargestellt.</p> <p>Die primären Analysemodelle wurden auf die MPP-Population als Sensitivitätsanalysen für das MVV angewandt.</p>

Tabelle 4-46 zeigt die Ergebnisse der FVC (L) für die MPP-Population. Bei Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden, kam es über zwei Jahre zu einer Verbesserung um 0,03 L gegenüber dem Ausgangswert von 0,95 L. Die durchschnittliche prozentuale Veränderung lag bei 4,03%. Bei nicht behandelten Patienten der Studie MOR-001 kam es zu einer Veränderung von 0,05 L mit einer durchschnittlichen prozentualen Veränderung von 5,58 % gegenüber 1,14 L bei Baseline. Beim Vergleich der Effektgröße mittels Hedges' g (nicht verzerrt) ergab sich für die MPP-QW-QW-Population ein Wert von 0,05 (95%-KI: -0,18, 0,08) gegenüber 0,03 (95%-KI: -4,09, 4,14) in der entsprechenden Population der Studie MOR-001, was darauf hindeutet, dass die Behandlung mit Elosulfase alfa einen positiven Behandlungseffekt hat. In Tabelle 4-47 ist die adjustierte ANCOVA dargestellt. Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden zeigten nach zwei Jahren eine Verbesserung von 0,0227 L (SE 0,035 L), während unbehandelte Patienten sich um 0,054 L (SE 0,04 L) verbesserten. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,5516$ ).

Tabelle 4-46: Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FVC) [L] in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline	Studienende		Änderung zu Baseline	
		Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 1	71	1.14 (0.70)	0.91 (0.20, 4.73)	1.18 (0.73)	0.93 (0.24, 4.70)	0.02 (0.02) 2.12%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	49	0.95 (0.53)	0.79 (0.29, 3.00)	1.02 (0.53)	0.87 (0.33, 2.86)	0.07 (0.02) 9.27%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 2	32	1.14 (0.70)	0.91 (0.20, 4.73)	1.26 (0.64)	1.04 (0.25, 2.81)	0.05 (0.02) 5.58%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	42	0.95 (0.53)	0.79 (0.29, 3.00)	1.01 (0.63)	0.90 (0.33, 3.05)	0.03 (0.04) 4.03%
FVC: Forcierte Vitalkapazität; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						
1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster;						
2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster						
3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)						
MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2-Jahres-Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen						
MPP QW-QW: Patienten, die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen						
Quelle: [57]						

Tabelle 4-47: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FVC [L]) in Woche 76 und Woche 120 von

unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP</b>	71	0.028 (0.02)	0.027	32	0.054 (0.04)	0.5516
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW</b>	49	0.062 (0.021)		42	0.023 (0.035)	

3MSCT: 3-Minuten-Teppensteigen-Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen

2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten

MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen

MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen

Quelle: [58]

Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 zeigen die Analyseergebnisse für die FVC in der ITT-Population. Bei Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden, verbesserte sich die FVC über zwei Jahre um 0,04 L gegenüber einem Ausgangswert von 0,93 L und einem durchschnittlichen prozentualen Unterschied von 4,29%, es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zu nicht behandelten Patienten ( $p = 0,63$ ), die sich um 0,05 L und 5,58% verbesserten von einem Ausgangswert von 1,14 L.

Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FVC [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SE)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 1</i>	71	1,14 (0,69)	0,91 (0,20, 4,73)	1,18 (0,73)	0,93 (0,24, 4,70)	0,02 (0,02) 2,12%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	53	0,93 (0,51)	0,79 (0,29, 3,00)	1,00 (0,52)	0,87 (0,33, 2,86)	0,06 (0,02) 8,49%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 2</i>	32	1,14 (0,69)	0,91 (0,20, 4,73)	1,26 (0,64)	1,04 (0,25, 2,81)	0,05 (0,02) 5,58%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	45	0,93 (0,51)	0,79 (0,29, 3,00)	1,00 (0,61)	0,89 (0,33, 3,05)	0,04 (0,04) 4,29%
<p>3MSCT: 3-Minuten-Teppentest; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR_004/005 ITT Population entsprach: <math>\geq 5</math> Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz <math>\geq 30</math> und <math>\leq 325</math> m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.</p> <p>ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.</p> <p>MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance <math>&gt;80\%</math> ohne Operationen</p> <p>Quelle: [57]</p>						

Tabelle 4-49: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FVC [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P- Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT</b>	71	0.03 (0.02) 3.00%	0.2513	32	0.05 (0.03) 6.12%	0.6254
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW</b>	53	0.06 (0.02) 7.68%		45	0.03 (0.03) 3.22%	

3MSCT: 3-Minuten-Teppensteigen-Test; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen  
2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster  
3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten  
Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z.B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung)

MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR\_004/005 ITT Population entsprach:  $\geq 5$  Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz  $\geq 30$  und  $\leq 325$  m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.  
MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance  $>80\%$  und keinen Operationen.  
ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.  
MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance  $>80\%$  ohne Operationen

Quelle: [59]

Tabelle 4-50 zeigt die Ergebnisse für die FEV<sub>1</sub> über zwei Jahre. Bei den mit Elosulfase alfa behandelten Patienten kam es zu keiner Änderung gegenüber dem Ausgangswert von 0,84 L (1,11 %). Bei nicht behandelten Patienten war über 2 Jahre eine Änderung um 0,05 L gegenüber 1,02 L bei Baseline zu verzeichnen. Die durchschnittliche prozentuale Änderung betrug 5,5 %. Die ANCOVA der Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate zeigt, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,1656) (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-50: Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) [L] in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 1	71	1,02 (0,62)	0,80 (0,29, 3,79)	1,02 (0,61)	0,82 (0,24, 3,69)	-0,01 (0,02) 1,08%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	49	0,84 (0,45)	0,70 (0,26, 2,51)	0,88(0,44)	0,78 (0,24, 2,30)	0,04 (0,02) 6,64%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 2	30	1,02 (0,62)	0,80 (0,29, 3,79)	1,12 (0,51)	0,93 (0,56, 2,25)	0,05 (0,02) 6,21%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	43	0,84 (0,45)	0,70 (0,26, 2,51)	0,87 (0,50)	0,80 (0,24, 2,40)	-0,00 (0,04) 1,11%
FEV <sub>1</sub> : forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						
1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1. Jahres Nachbeobachtungsfenster;						
2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2. Jahres Nachbeobachtungsfenster						
3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)						
MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2. Jahresperiode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2. Jahren Nachbeobachtung vorlagen						
MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen						
Quelle: [57]						

Tabelle 4-51: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP</b>	71	0,006 (0,017)	0,3867	30	0,054 (0,037)	0,1656
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW</b>	49	0,029 (0,020)		43	-0,015 (0,032)	

ANCOVA: Kovarianzanalyse; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen

2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie, und Wert zu Baseline (nur 3MSCT und Keratansulfat im Urin) als Kovariaten. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten

MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen

MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen

Quelle: [58]

Behandelte Patienten der ITT Population verzeichneten keine mittlere Veränderung von 0,83 L bei Baseline (Tabelle 4-52). Die durchschnittliche prozentuale Änderung lag bei 1,20%. Bei unbehandelten Patienten wurde eine Veränderung von 0,05 L beobachtet. Die durchschnittliche prozentuale Änderung betrug 3,21%. Die ANCOVA der mittleren Veränderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate zeigte keine statistische Signifikanz zwischen den zwei Gruppen (Tabelle 4-53).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SE)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 1</i>	71	1,02 (0,62)	0,80 (0,29, 3,79)	1,02 (0,61)	0,82 (0,24, 3,69)	-0,01 (0,02) 1,08%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	53	0,83 (0,43)	0,73 (0,26, 2,51)	0,87 (0,43)	0,77 (0,24, 2,30)	0,04 (0,02) 5,76%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 2</i>	30	1,02 (0,62)	0,80 (0,29, 3,79)	1,12 (0,51)	0,93 (0,56, 2,25)	0,05 (0,02) 3,21%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	46	0,83 (0,43)	0,73 (0,26, 2,51)	0,86 (0,49)	0,80 (0,24, 2,40)	0,00 (0,04) 1,20%
<p>FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR_004/005 ITT Population entsprach: ≥5 Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz ≥30 und ≤325 m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.</p> <p>ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005</p> <p>ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.</p> <p>MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance &gt;80% ohne Operationen</p> <p>Quelle: [57]</p>						

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> [L]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P- Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT</b>	71	0,006 (0,017) 1,98%	0,5329	30	0,056 (0,04) 6,71%	0,1734
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW</b>	53	0,022 (0,020) 4,79%		46	-0,010 (0,03) 0,26%	

ANCOVA: Kovarianzanalyse; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen  
2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster  
3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten  
Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z.B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung)

MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR\_004/005 ITT Population entsprach: ≥5 Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz ≥30 und ≤325 m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.  
MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen.  
ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.  
MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance >80% ohne Operationen

Quelle: [59]

Tabelle 4-54 zeigt die Ergebnisse des MVV-Tests für die MPP-Population. Bei den mit Elosulfase alfa behandelten Patienten kam es zu einem Rückgang um -1,87 L/min gegenüber dem Ausgangswert von 28,7 L/min. Die durchschnittliche prozentuale Änderung lag bei (-6,1 %). Bei nicht behandelten Patienten kam es zu einem Rückgang um -2,24 L/min gegenüber 32,3 L/min bei Baseline. Die durchschnittliche prozentuale Änderung betrug -7,0 %. Die Ergebnisse der ANCOVA zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,8484) (Tabelle 4-55).

Tabelle 4-54: Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (MVV) [L/min] in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 1	63	32,3 (18,1)	26,5 (7,0, 103,0)	31,2 (17,7)	27,6 (5,0, 92,0)	-1,73 (1,41) -1,47%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	42	28,7 (16,9)	25,3 (5,0, 76,0)	29,9 (16,4)	26,2 (10,2, 92,6)	0,74 (1,54) 9,55%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
MPP Jahr 2	29	32,3 (18,1)	26,5 (7,0, 103,0)	29,3 (16,1)	25,3 (0,00, 71,00)	-2,24 (2,35) -4,11%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
MPP QW-QW	38	28,7 (16,9)	25,3 (5,0, 76,0)	28,6 (18,6)	24,8 (1,1, 86,0)	-1,87 (2,18) 4,81%
<p>MVV: Maximal erreichbares Atemzeitvolumen; ITT: Intention to treat; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen</p> <p>MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance &gt;80% und keinen Operationen</p>						
Quelle: [57]						

Tabelle 4-55: Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (MVV [L/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 MPP) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 MPP QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE)	P-Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) MPP</b>	63	-1,39 (1,22)		29	-2,10 (2,21)	0,8484
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) MPP QW-QW</b>	42	0,57 (1,51)		38	-1,52 (2,05)	

ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; MVV: Maximal erreichbares Atemzeitvolumen ; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen

2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster

3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie, und Wert zu Baseline (nur 3MSCT und Keratansulfat im Urin) als Kovariaten. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten

MOR-001 MPP: Patienten aus MOR-001 ITT exclusive Patienten mit orthopädischer Operation innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Untersuchung oder während der folgenden 2 Jahres Periode äquivalent zur Population MOR-004/005 MPP. „Baseline“, „Jahr 1“ und „Jahr 2“ zeigen an, welche Patientenzahl zugrunde gelegt wurde, da nicht für alle Patienten Daten zu 2 Jahren Nachbeobachtung vorlagen

MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance >80% und keinen Operationen

Quelle: [58]

Tabelle 4-56 zeigt die Ergebnisse zum MVV für die ITT-Population. Bei den mit Elosulfase alfa behandelten Patienten kam es über 2 Jahre zu einem Rückgang um -1,37 L/min gegenüber dem Ausgangswert von 28,3 L/min. Die durchschnittliche prozentuale Änderung lag bei -4,6 %. Bei nicht behandelten Patienten kam es zu einem Rückgang um -2,24 L/min gegenüber 32,3 L/min bei Baseline. Die durchschnittliche prozentuale Änderung betrug -7,1 %. Die ANCOVA ergab, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt (p = 0,78) (Tabelle 4-57).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse - Änderung zu Baseline bezüglich der Lungenfunktion (MVV [L/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Beobachtungszeitpunkt Studie Population	N	Baseline		Studienende		Änderung zu Baseline
		Mean (SE)	Median (min, max)	Mean (SD)	Median (min, max)	Mean (SE) % <sup>3</sup>
<b>Jahr 1 / Woche 76<sup>1</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 1</i>	63	32,3 (18,1)	26,5 (7,0, 103,0)	31,2 (17,7)	27,6 (5,0, 92,0)	-1,73 (1,41) 1,47%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	45	28,3 (16,4)	25,0 (5,0, 76,0)	29,6 (15,9)	26,3 (10,2, 92,6)	0,88 (1,44) 9,82%
<b>Jahr 2 / Woche 120<sup>2</sup></b>						
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>						
<i>ITT Jahr 2</i>	29	32,3 (18,1)	26,5 (7,0, 103,0)	29,3 (16,1)	25,3 (0,0, 71,0)	-2,24 (2,35) -4,11%
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>						
<i>ITT QW-QW</i>	41	28,3 (16,4)	25,0 (5,0, 76,0)	28,6 (18,0)	24,43 (1,1, 86,0)	-1,37 (2,05) 5,80%
<p>MVV: Maximal erreichbares Atemzeitvolumen; MPP: modified per protocol; QW: pro Woche; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p> <p>1: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster;</p> <p>2: Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster</p> <p>3: Prozentuale Änderungen repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderungen zu Baseline für jeden Patienten (d.h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100% = +40% durchschnittliche prozentuale Änderung)</p> <p>MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR_004/005 ITT Population entsprach: <math>\geq 5</math> Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz <math>\geq 30</math> und <math>\leq 325</math> m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.</p> <p>ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.</p> <p>MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance &gt;80% ohne Operationen</p> <p>Quelle: [57]</p>						

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse – Vergleich der Änderungen zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Lungenfunktion (MVV [L/min]) in Woche 76 und Woche 120 von unbehandelten Patienten (MOR-001 ITT) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT QW-QW)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 <sup>2</sup>			Jahr 2 / Woche 120 <sup>2</sup>		
	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE) %	P-Wert <sup>1</sup>	N	LS <sup>3</sup> : mittlere Änderungen zu Baseline (SE) %	P- Wert <sup>1</sup>
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT</b>	63	-1,29 (1,20) 1,98%	0,3131	29	-1,99 (2,19) 1,84%	0,7781
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW</b>	45	0,62 (1,44) 11,96%		41	-1,16 (1,95) 7,51%	

ANCOVA: Kovarianzanalyse; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MPP: modified per protocol; MVV: Maximal erreichbares Atemzeitvolumen; QW: pro Woche; SE: Standardfehler

1: P-Wert berechnet durch einen T-Test und dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen  
2: Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 120 und aus der MOR-001 Studie aus dem 2 Jahres Nachbeobachtungsfenster  
3: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT Kategorie. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT Kategorie als Kovariaten  
Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z.B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung)

MOR-001 ITT: Die Subgruppe der MOR-001 Patienten, die den Einschlusskriterien der MOR\_004/005 ITT Population entsprach:  $\geq 5$  Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz  $\geq 30$  und  $\leq 325$  m bei Baseline, und für die longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.  
MPP QW-QW: Patienten die durchgängig mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005 behandelt wurden mit einer Compliance  $>80\%$  und keinen Operationen.  
ITT pooled: Alle Patienten aus MOR-005, die Elosulfase alfa 2 mg/kg/QW in Teil 2 erhalten haben.  
MPP pooled: Alle Patienten aus MOR-005 ITT mit einer Compliance  $>80\%$  ohne Operationen

Quelle: [59]

### Diskussion der Ergebnisse zur Lungenfunktion (FVC, FEV<sub>1</sub>, MVV)

Nach 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa (2 mg/kg einmal wöchentlich) zeigte die ANCOVA bei Patienten aus der Studie MOR-005 (MPP QW-QW) keine statistisch signifikanten Unterschiede zu unbehandelten Patienten bezüglich FVC, FEV<sub>1</sub> und MVV ( $p = 0,55, 0,16$  bzw.  $0,85$ ) für die behandelten Patienten im Vergleich zur nicht behandelten Population (MOR-001 MPP, Jahr 2). Die Analysen waren für Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe sowie Baseline-Kategorie beim 6MWT kontrolliert.

Hinsichtlich der absoluten mittleren Veränderung der Lungenfunktion (MPP-Population) zeigten sich bei behandelten gegenüber nicht behandelten Patienten (MPP-Populationen)

ähnliche Ergebnisse bei der FVC (0,03 l [4,03 %] vs. 0,05 [5,58 %]), geringere Verbesserungen des FEV<sub>1</sub> (0,00 l [1,11 %] vs. 0,05 l [6,21 %]) und bessere Ergebnisse bezüglich des MVV (-1,87 L/min [4,81 %] vs. -2,24 L/min [-4,11 %]).

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der eindimensionalen absoluten Veränderungen und den angepassten LS-Mittelwertdifferenzen könnte eine Heterogenität der Studienpopulationen von MOR-004/005 und MOR-001 widerspiegeln, die durch die Anpassung bei der mehrdimensionalen Analyse korrigiert wird.

Für keinen der Lungenfunktionstests zeigten die Ergebnisse der ITT-Population beim Vergleich von behandelten Patienten aus der Studie MOR-004/005 und nicht behandelten Patienten aus MOR-001 statistische Signifikanz.

Hendriksz et al. (2016) haben die Veränderungen der respiratorischen Funktion bei Patienten analysiert, die in der Studie MOR-005 Elosulfase alfa erhalten haben (MPP gepoolt und ITT gepoolt), unabhängig von ihrer randomisiert zugeteilten Behandlung und Dosis in MOR-004 [15]. Die Mittelwertdifferenzen nach der Methode der kleinsten Quadrate der FVC gegenüber dem Ausgangswert der Studie MOR-004 betragen in Jahr 1 und 2 +0,0589 l (7,6 %) bzw. +0,0827 l (8,8 %) in der Studie MOR-005 versus +0,0008 l (2,2 %) bzw. -0,0299 l (2,6 %) in MOR-001. Die LS-Mittelwertdifferenzen des FEV<sub>1</sub> in Jahr 1 und 2 betragen +0,0385 l (6,3 %) bzw. +0,06 l (8,5 %) in der Studie MOR-005 versus -0,0399 l (0,9 %) bzw. -0,052 l (-0,6 %) in MOR-001. In Jahr 1 und 2 betragen die LS-Mittelwertdifferenzen des MVV +1,7 L/min (9,6 %) bzw. +2,1 L/min (7,3 %) in der Studie MOR-005 im Vergleich zu -2,4 L/min (0,8 %) bzw. -5,2 L/min (-7,0 %) bei Patienten in MOR-001 [15]. Eine ANCOVA zeigte sowohl nach 1 als auch nach 2 Jahren signifikante Verbesserungen ( $p < 0,05$ ) von FVC, FEV<sub>1</sub> und MVV gegenüber dem Ausgangswert in der MPP-Population von MOR-005 im Vergleich zu entsprechenden nicht behandelten Patienten in der Studie MOR-001 (natürlicher Krankheitsverlauf). Hinsichtlich der FVC und des FEV<sub>1</sub> wurden auch Untergruppen von Patienten  $\leq 14$  und  $> 14$  Jahren mittels ANCOVA analysiert, da bei MPS IVA-Patienten über 14 Jahren das Wachstum begrenzt ist [55]. Unabhängig von der Altersgruppe verbesserten sich bei den MPP-Patienten der Studie MOR-005 sowohl die FVC als auch das FEV<sub>1</sub> im Vergleich zur nicht behandelten Population von MOR-001.

Der Unterschied in der Signifikanz der Ergebnisse zwischen den beiden Populationen (gepoolt signifikant gegenüber QW-QW nicht signifikant) könnte dadurch bedingt sein, dass die Fallzahl in der gepoolten Population von MOR-005 (N~111) deutlich höher war, als die Fallzahl in der QW-QW Population (N~46). Somit konnten durch die höhere Power auch kleinere Unterschiede statistische Signifikanz erreichen. Zudem könnte die hohe Variabilität der Lungenfunktionsparameter bei einer geringeren Fallzahl eher dazu beigetragen haben, dass Unterschiede nicht detektiert werden.

Die Ergebnisse der gepoolten Analysen von Hendriksz et al. deuten darauf hin, dass die Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa mit einer nachhaltigen und langfristigen Verbesserung der respiratorischen Funktion assoziiert sein könnte.

Die Autoren schlussfolgern, dass unter Berücksichtigung der Progredienz von MPS IVA, die mit zunehmendem Alter zu einer Verschlechterung der respiratorischen Funktion führt, die über einen 2-Jahres-Zeitraum beobachtete Verbesserung der respiratorischen Funktion bemerkenswert sei [2, 18]. Die im gleichen Zeitraum bei nicht behandelten Patienten beobachtete Verschlechterung unterstreicht die Bedeutung der in dieser Studie festgestellten Verbesserungen. Angesichts der Morbidität und Mortalität, die mit einer verschlechterten respiratorischen Funktion bei MPS IVA verbunden sind [5], haben die berichteten Verbesserungen eine besondere Bedeutung [15].

Erfahrungen und Daten von MPS VI unterstützen die These, dass die Langzeitbehandlung mit einer Enzyersatztherapie zu einer langfristigen Verbesserung der Lungenfunktion und der Mortalität führt [60]. MPS VI weist viele Parallelen zu MPS IVA auf. So ist MPS VI ebenfalls eine lysosomale Speicherkrankheit, die sich in schweren kardio-pulmonalen Dysfunktionen, sowie skelettalen Dysplasien manifestiert. Der Enzymmangel führt bei beiden Krankheiten zu Kleinwuchs, Trübung der Cornea und zu früher Sterblichkeit bedingt durch Versagen der Lungenfunktion. Die Behandlung der MPS VI erfolgt durch eine Enzyersatztherapie mit Galsulfase (Naglazyme®). Galsulfase ist seit über 10 Jahren für die Behandlung der MPS VI zugelassen und es liegen Langzeitdaten aus Studien vor. Nach 10 Jahren zeigten sich bei MPS VI Patienten signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion und eine deutlich reduzierte Sterblichkeit [60]. Patienten unter 13 Jahren zeigten eine 68% Verbesserung im FVC und eine 55% Verbesserung im FEV<sub>1</sub> unter anderem bedingt durch ein gesteigertes Wachstum. Patienten über 13 Jahren (bei Baseline) hatten eine Verbesserung um 12,8% in der Lungenfunktion. Diese Verbesserungen haben zu einer geringeren Sterblichkeit beigetragen (16,5% bei behandelten Patienten vs. 50% bei unbehandelten Patienten). MPS VI dient, obwohl es Unterschiede zu MPS IVA gibt, als bestes Analogbeispiel für die Langzeiteffekte der Enzyersatztherapie. Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen ist zu erwarten, dass für die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa über die Zeit für MPS IVA Patienten ähnliche Effekte auf die Lungenfunktion und Mortalität zu erwarten sind.

Die bei der Studienpopulation von MOR-005 festgestellte Verbesserung der respiratorischen Funktion lässt sich direkt oder indirekt mehreren mechanischen, physiologischen und/oder anatomischen Faktoren zuschreiben. Da das Lungenvolumen von der Körpergröße abhängt, könnte bei jüngeren Patienten das Wachstum eine wichtige Rolle spielen. Die geringen Verbesserungen der FVC und des FEV<sub>1</sub>, die über 2 Jahre bei nicht behandelten Patienten ≤14 Jahren aus der Studie MOR-001 festgestellt wurden, sind wahrscheinlich größtenteils durch das Wachstum bedingt. Verbesserungen der FVC gehen bei diesen Patienten mit einer Zunahme der Körpergröße einher. Die Zunahmen von FVC und FEV<sub>1</sub> fielen bei behandelten Patienten größer aus als bei nicht behandelten. Ursächlich dafür könnte zum Teil die ERT-induzierte Wachstumsbeschleunigung sein, da behandelte Patienten über 2 Jahre eine Zunahme der Körpergröße um 5,1 cm zeigten, im Vergleich zu nur 2,8 cm bei nicht behandelten Patienten [15]. Bei älteren Patienten war das Wachstum stark begrenzt (+1,3 cm unter Behandlung vs. -0,0 cm bei nicht behandelten Patienten), was nahelegt, dass die Verbesserung der respiratorischen Funktion durch Enzyersatztherapie höchstwahrscheinlich durch andere Mechanismen vermittelt wird, beispielsweise eine verringerte Obstruktion der oberen Luftwege, verbesserte Compliance der Brustwand, erhöhte Stärke der Atemmuskulatur

und/oder bessere Beweglichkeit des Diaphragmas aufgrund einer Verringerung der Lebergröße sowie eine geringere Glykosaminglykane (GAG)-Ablagerung im Gewebe [61, 15]. Neben dem Wachstum haben diese Mechanismen möglicherweise ebenfalls zur Verbesserung der respiratorischen Funktion bei jüngeren Patienten beigetragen [15].

Eine beeinträchtigte respiratorische Funktion ist eine der Hauptursachen der Morbidität und Mortalität bei MPS IVA-Patienten [5]. Die derzeit vorliegenden Ergebnisse der gepoolten Population deuten darauf hin, dass die über einen Zeitraum von 2 Jahren bei MPS IVA auftretende natürliche Progression der respiratorischen Dysfunktion durch eine Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa verlangsamt und teilweise umgekehrt werden kann. Bei jüngeren Patienten könnte die Enzyersatztherapie-induzierte Wachstumsbeschleunigung beträchtlich zu diesem Effekt beitragen, bei älteren Patienten spielen wahrscheinlich auch andere Mechanismen, die mit einer verminderten GAG-Ablagerung verbunden sind, eine Rolle. Mit der Zeit könnten diese Verbesserungen der respiratorischen Funktion bei MPS IVA-Patienten zu einer geringeren Morbidität und Mortalität führen. Parallelen zwischen MPS IVA und MPS VI lassen den Schluss zu, dass die beobachteten Effekte der Enzyersatztherapie auf Lungenfunktion und Mortalität bei MPS VI mit hoher Wahrscheinlichkeit auch langfristig bei MPS IVA zu beobachten sein werden.

#### 4.4.2.2.7 Ergebnisse der klinischen Studien – Funktionsfähigkeit in Alltagsaktivitäten (MPS HAQ)

Tabelle 4-58: Operationalisierung der Lebensqualität – MPS HAQ

Studie	Operationalisierung
MOR-001	Es wurden drei Domänen des MPS HAQ bewertet: Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf, jeweils bei Baseline, nach einem Jahr und nach zwei Jahren.
MOR-005	Das "MPS Health Assessment Questionnaire" (MPS HAQ) wurde entwickelt, um bei Patienten mit MPS I zu erfassen, inwieweit der/die Patient(in) in der Lage ist, sich selbst zu versorgen (Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Pflege, Zähne putzen und Toilettengang), und wie mobil er/sie ist (Geschicklichkeit, Mobilität, Gehen, Treppensteigen und Grobmotorik). Das MPS HAQ stellte einen tertiären Endpunkt dar. Der MPS HAQ ist formell noch nicht validiert, es gibt Hinweise darauf, dass einige Fragen in der Domäne Eigenständigkeit für die Patienten wenig relevant sind. Der MPS Gesundheitsfragebogen wurde während der Eingangsvisite sowie in Woche 12 und 24 und innerhalb einer Woche im Falle eines vorzeitigen Abbruchs von den Patienten oder deren Betreuern ausgefüllt (bei Patienten Score Eigenständigkeit = Summe der Scores der ersten 27 Fragen dividiert durch 27 minus fehlende Fragen innerhalb dieser Fragen Aus 10 Fragen zur Mobilität, zum Gehen und Treppensteigen wurde ein Mobilitätsscore gebildet: Mobilitätsscore = Summenscore aus den Fragen 28-32 und 35-39 dividiert durch 10 minus fehlende Fragen innerhalb dieser Fragen Obwohl die Fragen 33 und 34 die Mobilität betrafen (Benutzung eines Rollstuhls und von Gehhilfen) wurden diese bei der Kalkulation des Mobilitätsscores nicht berücksichtigt. Aus den Antworten auf die Fragen 40-52 wurde ein Gesamtscore gebildet, der den Grad der Unterstützung der Patienten durch die Betreuer widerspiegelt. Ein höherer Wert zeigt größere Funktionseinschränkungen des Patienten an. Die Veränderung der Domänenscores zu Beginn der Studie bis Woche 24 wurde mittels ANCOVA analysiert. Die Ausgangswerte wurden als Kovariate und Behandlung, Altersgruppen und 6MWT Kategorie zum Ausgangspunkt als Faktoren in das Modell eingegeben.

Im Rahmen des Phase-III-Studienprogramms (MOR-004) und der Verlängerungsstudie (MOR-005) wurden den Patienten oder ihren Betreuern Fragen aus drei Domänen des MPS HAQ vorgelegt.

- **Eigenständigkeit**
  - Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Pflege, Zähne putzen und Toilettengang
- **Mobilität**
  - Geschicklichkeit, Mobilität, Gehen, Treppensteigen und Grobmotorik
- **Betreuungsbedarf**
  - Grad der benötigten Hilfestellung durch Betreuer beim Essen, bei der Körperpflege, beim Baden, Ankleiden, Toilettengang, bei Ortswechseln und bei der Fortbewegung
  - Bereich des Gesamtscores von 13 (unabhängig) bis 52 (vollständig auf Hilfe angewiesen).

Der MPS HAQ wurde ursprünglich für die Anwendung bei MPS-I-Patienten entwickelt und obwohl das Instrument nicht für MPS-IV-Patienten validiert ist, werden diese drei Domänen von den Patienten und ihren Pflegern als am meisten relevant erachtet [16].

Bei den Domänen „Eigenständigkeit“ und „Mobilität“ wurden die Patienten gebeten, einen Wert auf einer Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht schwierig) bis 10 (extrem schwierig) anzugeben. Wenn ein Patient zu etwas nicht in der Lage war, wurde ein Score von 11 erfasst. Die Summenscores der Antworten wurden durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt.

Es wurde eine ANCOVA durchgeführt, um die Populationen MOR-005 ITT, MOR-005 ITT QW-QW und eine ähnliche Population aus der Studie MOR-001 nach einem und zwei Jahren zu vergleichen.

Darüber hinaus wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen 6MWT, FVC (Lungenkapazität) und den drei Domänen des MPS HAQ (Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf) für die Daten aus Woche 120 der Studie MOR-004/005 sowie der Veränderung der Daten zwischen Baseline und Woche 120 ermittelt, um den Zusammenhang zwischen Variablen in der ITT-Population der Studie MOR-005 beurteilen zu können.

In

Abbildung 8 ist eine Übersicht der Fragebogen-Items dargestellt, die den Patienten bei Baseline Schwierigkeiten bereiteten. Es ist offensichtlich, dass die große Mehrheit der Patienten zu Studienbeginn deutliche Beeinträchtigungen aufwies.

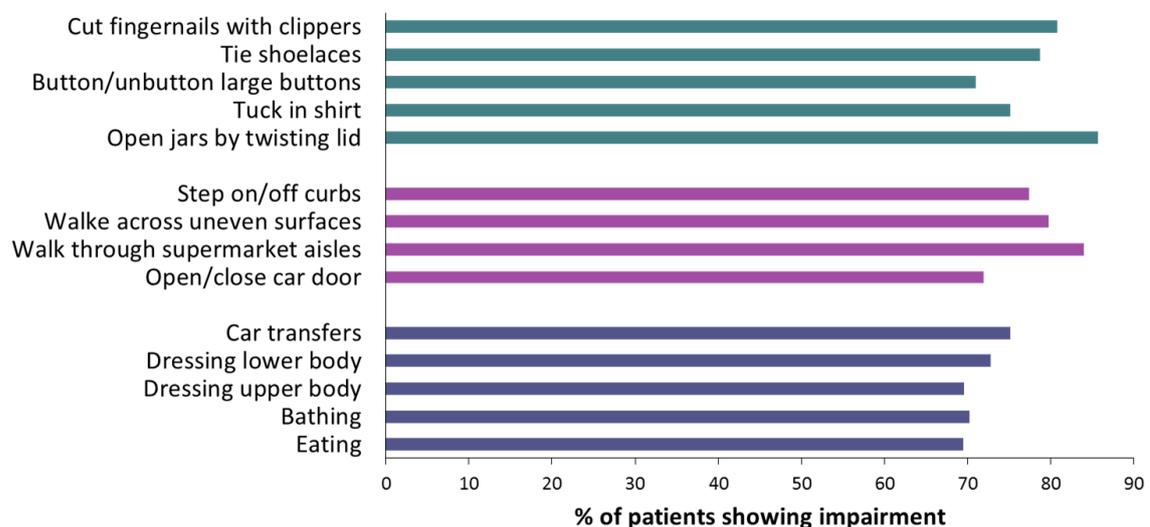


Abbildung 8: Items des MPS HAQ zeigen Beeinträchtigungen bei Baseline (Score < 1)

Quelle: [52]

In Tabelle 4-59 ist eine Zusammenfassung der ANCOVA für die ITT- und MPP-QW-QW-Population im Vergleich zur Baseline angegeben. Die Ergebnisse zeigen für jede Domäne, dass die zweijährige Behandlung mit Elosulfase alfa (MPP-Population) für die Patienten zu einer

---

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Verbesserung der Eigenständigkeit und Mobilität sowie zu einer Entlastung ihrer Pflegepersonen geführt hat.

Tabelle 4-59: Veränderung im MPS HAQ nach 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) im Vergleich zur Studie MOR-001

	MOR-005 <i>gepoolt</i>	Baseline MOR-005 <i>QW-QW</i>	MOR-001	MOR-005 <i>gepoolt</i>	Jahr 1 MOR-005 <i>QW-QW</i>	MOR-001	MOR-005 <i>gepoolt</i>	Jahr 2 MOR-005 <i>QW-QW</i>	MOR-001
<b>ITT</b>									
<b>Domäne „Betreuungsbedarf“</b>									
N	169	55	93 <sup>a</sup>	168	55	79	158	53	36
LS-Mittelwert (SE)	27,4 (0,4)	27,6 (0,8)	27,3 (0,4)	26,6 (0,4)	25,8 (0,8)	26,8 (0,5)	26,4 (0,4)	25,7 (0,8)	26,8 (0,7)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Baseline (SE)				-0,8 (0,5)	-1,8 (1,0)	-0,5 (0,6)	-1,0 (0,5)	-1,9 (1,0)	-0,5 (0,8)
<i>p</i> -Wert				0,1282	0,0676	0,4067	0,0625	0,0617	0,5123
<b>Domäne „Mobilität“</b>									
N	169	55	94	168	55	79	158	53	37
LS-Mittelwert (SE)	4,8 (0,1)	4,6 (0,2)	4,8 (0,2)	4,2 (0,1)	3,9 (0,2)	4,3 (0,2)	4,3 (0,1)	4,0 (0,2)	5,1 (0,3)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Baseline (SE)				-0,6 (0,1)	-0,7 (0,2)	-0,5 (0,2)	-0,5 (0,1)	-0,6 (0,2)	0,3 (0,3)
<i>p</i> -Wert				<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0061</b>	<b>0,0216</b>	<b>0,0016</b>	<b>0,0161</b>	0,3782
<b>Domäne „Eigenständigkeit“</b>									
N	169	55	94	168	55	79	158	53	37
LS-Mittelwert (SE)	3,7 (0,1)	3,8 (0,2)	3,2 (0,1)	3,4 (0,1)	3,3 (0,2)	3,0 (0,1)	3,3 (0,1)	3,1 (0,2)	3,6 (0,2)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Baseline (SE)				-0,3 (0,1)	-0,5 (0,2)	-0,2 (0,2)	-0,4 (0,1)	-0,7 (0,2)	0,4 (0,2)
<i>p</i> -Wert				<b>0,0127</b>	<b>0,0190</b>	0,2291	<b>0,0011</b>	<b>0,0018</b>	0,1024
<b>MPP</b>									
<b>Domäne „Betreuungsbedarf“</b>									
N	124	43	77	124	43	67	122	43	25
LS-Mittelwert (SE)	26,3 (0,5)	26,3 (0,9)	26,4 (0,5)	25,5 (0,5)	23,7 (0,9)	25,7 (0,5)	25,0 (0,5)	24,0 (0,9)	26,1 (0,8)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Baseline (SE)				-0,8 (0,6)	-2,6 (1,1)	-0,7 (0,6)	-1,3 (0,6)	-2,3 (1,1)	-0,3 (0,9)
<i>p</i> -Wert				0,1917	<b>0,0209</b>	0,2727	<b>0,0288</b>	<b>0,0387</b>	0,7734
<b>Domäne „Mobilität“</b>									
N	124	43	78	124	43	67	122	43	26
LS-Mittelwert (SE)	4,7 (0,1)	4,2 (0,2)	4,7 (0,2)	4,0 (0,1)	3,4 (0,2)	4,3 (0,2)	4,0 (0,1)	3,5 (0,2)	4,9 (0,3)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Baseline (SE)				-0,7 (0,2)	-0,8 (0,3)	-0,5 (0,2)	-0,6 (0,2)	-0,7 (0,3)	0,1 (0,3)
<i>p</i> -Wert				<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0018</b>	<b>0,0469</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0111</b>	0,6861
<b>Domäne „Eigenständigkeit“</b>									
N	124	43	78	124	43	67	122	43	26
LS-Mittelwert (SE)	3,3 (0,1)	3,5 (0,2)	3,0 (0,1)	3,0 (0,1)	2,8 (0,2)	3,0 (0,1)	2,9 (0,1)	2,6 (0,2)	3,2 (0,2)
LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Baseline (SE)				-0,3 (0,1)	-0,7 (0,2)	-0,0 (0,2)	-0,4 (0,1)	-0,8 (0,2)	0,2 (0,2)
<i>p</i> -Wert				<b>0,0235</b>	<b>0,0009</b>	0,9140	<b>0,0036</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,3840
ITT: Intention to treat; LS: Least Squares (kleinste Quadrate); MPP: Per Protocol, modifiziert; QW: einmal wöchentlich; SE: Standardfehler. LS-Mittelwert der Domänenscores und LS-Mittelwertdifferenzen zwischen Baseline und Jahr 1 bzw. 2 in den <i>Intention-to-treat</i> - und modifizierten <i>Per-Protocol</i> -Populationen (ITT und MPP) der Studie MOR-005, Patienten aus den ITT- und MPP-Populationen, die durchgehend mit der wöchentlichen Dosierung von Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 QW-QW), und von nicht behandelten vergleichbaren Patienten aus der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (MOR-001).									

<sup>a</sup>Ein Score bezüglich des Betreuungsbedarfs fehlt, da viele Items, die zu diesem Score beitragen, nicht ausgefüllt wurden.

*P*-Werte stellen Veränderungen zwischen Baseline und Jahr 1 bzw. Jahr 2 dar.

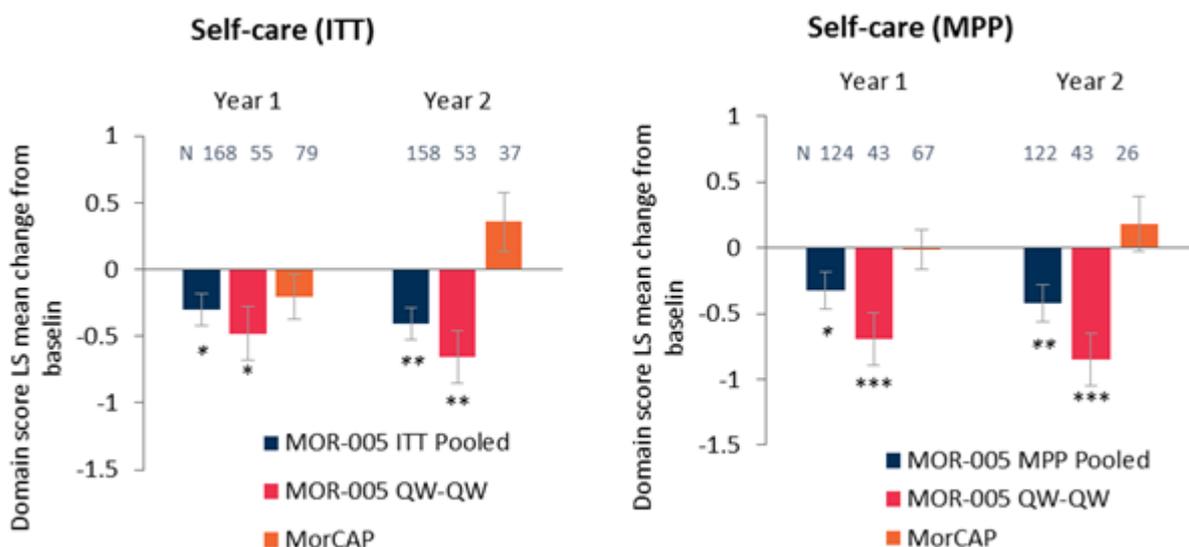
Jahr 1 und Jahr 2 entsprechen 72 bzw. 120 Wochen.

Quelle: [62]

### Eigenständigkeit

In Tabelle 4-59 sind die Analyseergebnisse für die Domäne „Eigenständigkeit“ angegeben. Die Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate für die MPP QW-QW-Population betrug -0,8 (SE 0,2,  $p < 0,0001$ ). Die Mittelwertdifferenz der MPP-Population der Studie MOR.001 betrug 0,2 (SE 0,2,  $p = 0,3840$ ). Die Ergebnisse aus der ANCOVA zeigen, dass sich die Eigenständigkeit unter Behandlung mit Elosulfase alfa im Vergleich zu einer Kohorte mit natürlichem Krankheitsverlauf signifikant verbesserte ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 9).

Auch bei Patienten der ITT Population, wurde ein ähnlicher Effekt beobachtet.



$p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  vs. Baseline; Fehlerbalken stellen Standardfehler dar.

Jahr 1 und Jahr 2 entsprechen Woche 72 bzw. 120 der Studie MOR-005.

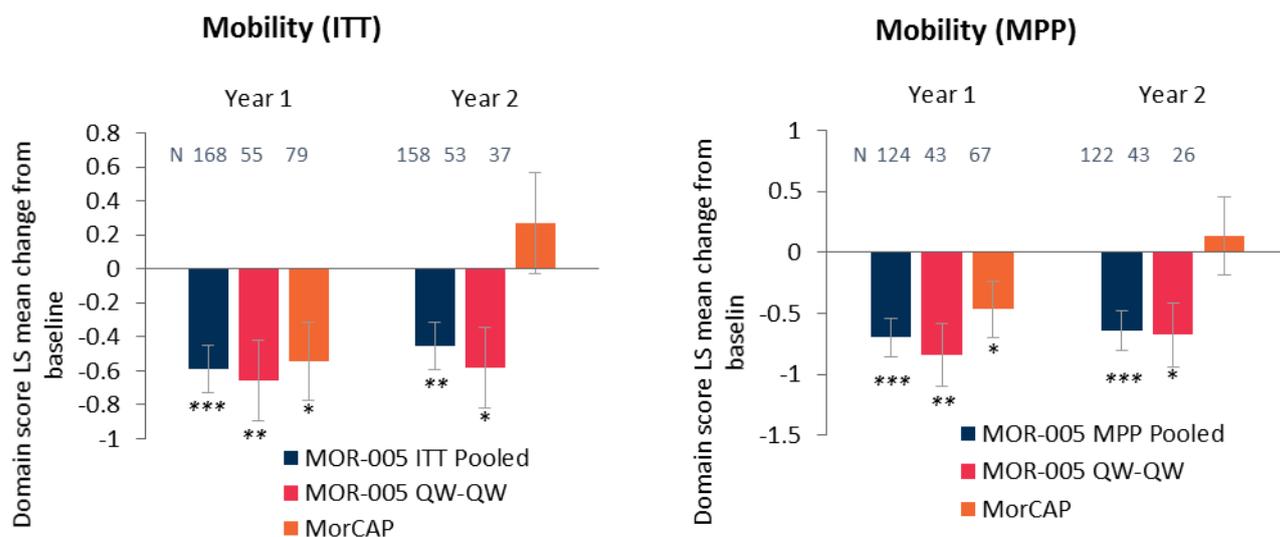
ANCOVA-Modell einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie Ausgangswerten

Abbildung 9: Änderung bei der Domäne „Eigenständigkeit“ gegenüber Baseline nach 1 und 2 Jahren

Quelle: [62]

### Mobilität und Rollstuhlnutzung

Die Analyse der Domäne „Mobilität“ ergab ein positives Ergebnis für Patienten, die Elosulfase alfa erhielten. In Tabelle 4-59 und Abbildung 10 sind die Ergebnisse dargestellt, die zeigen, dass es bei behandelten Patienten im Vergleich zur nicht behandelten Population über die Zeit zu einer signifikanten Verbesserung kam (MPP QW-QW: -0,7 [SE 0,3,  $p = 0,0111$ ] vs. 0,1 [SE 0,3,  $p = 0,6861$ ],  $p < 0,05$ ).



\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  vs. Baseline; Fehlerbalken stellen Standardfehler dar

Jahr 1 und Jahr 2 entsprechen Woche 72 bzw. 120 der Studie MOR-005.

MOR-001 nicht angepasst für chirurgische Eingriffe in der ITT-Population

ANCOVA-Modell einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie Ausgangswerten

Abbildung 10: Veränderung bei der Domäne „Mobilität“ gegenüber Baseline nach 1 und 2 Jahren

Quelle: [62]

In Bezug auf die Rollstuhlnutzung wurde für die Behandlung mit Elosulfase alfa ein numerischer Vorteil gegenüber unbehandelten Patienten gezeigt. Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61 zeigen die Änderung in der Rollstuhlnutzung von Baseline bis Studienende bei behandelten Patienten und unbehandelten Patienten mit MPS IVA. Bei den behandelten Patienten berichteten 18,5% eine Verbesserung im Rollstuhlgebrauch gegenüber 5,7% von unbehandelten Patienten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Relatives Risiko: 3,24 [95% KI 0,68; 15,44],  $p=0,2233$ ). Demgegenüber berichteten 16,7% der Patienten in der behandelten Gruppe und 22,4% der Patienten in der unbehandelten Gruppe eine vermehrte Rollstuhlnutzung nach 2 Jahren. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Relatives Risiko: 0,74 [95% KI 0,34, 1,61],  $p=0,4494$ ).

Tabelle 4-60: Veränderung in der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen bei unbehandelten Patienten (MOR-001) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-001 ITT)

Studie	N	Rollstuhlnutzung zu Baseline n (%)		
		Nie	Gelegentlich	Ständig
<b>MOR-001 (natürlicher Verlauf)</b>				
Nie	73	30 (78.9%)	1 (3.4%)	0 (0%)

## Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Gelegentlich		8 (21.1%)	21 (72.4%)	1 (16.7%)
Ständig		0 (0%)	7 (24.1%)	5 (83.3%)
<b>MOR-005 (Elosulfase alfa)</b>				
Nie		21 (80.8%)	3 (13.6%)	0 (0%)
Gelegentlich	53	4 (15.4%)	16 (72.7%)	2 (40%)
Ständig		1 (3.8%)	3 (13.6%)	3 (60%)
Quelle: [63]				

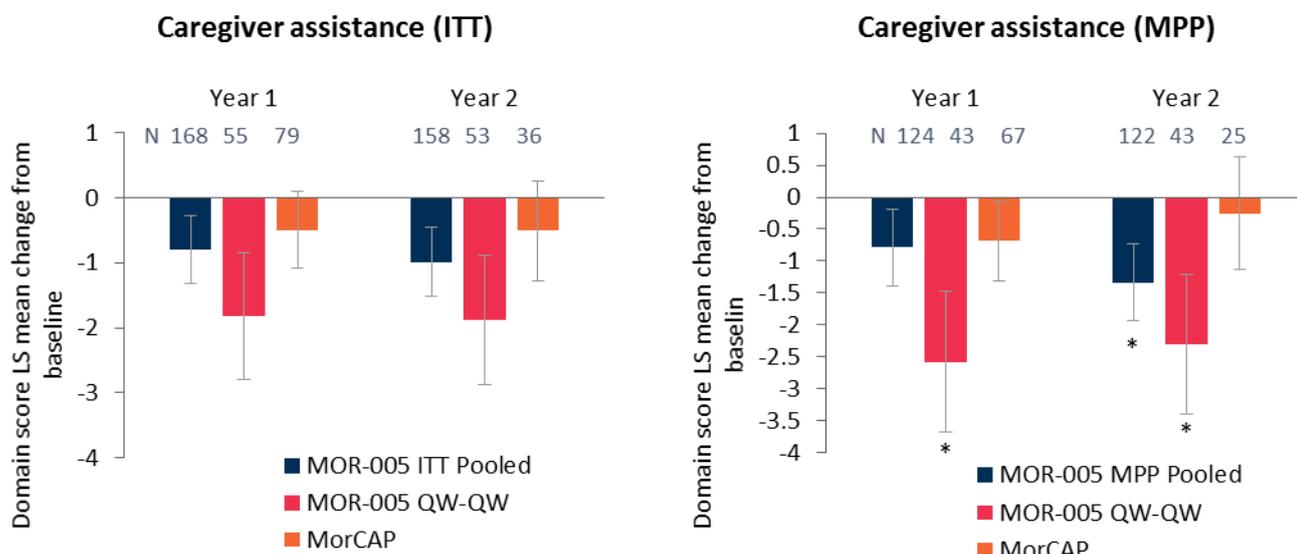
Tabelle 4-61: Vergleich der Veränderung in der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen bei unbehandelten Patienten (MOR-001) und Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005 ITT)

Studie	N	Patienten mit Verbesserung n/N <sup>4</sup> (%)	Relatives Risiko <sup>1</sup> [95% KI] p-Wert <sup>2</sup>	Patienten mit Verschlech- terung n/N <sup>4</sup> (%)	Relatives Risiko <sup>1</sup> [95% KI] p-Wert <sup>3</sup>
MOR-001 (natürlicher Verlauf)	73	2/35 (5,7%)	3,24 [0,68; 15,44]	15/67 (22,4%)	0,74 [0,34; 1,61]
MOR-005 (Elosulfase alfa)	53	5/27 (18,5%)	0,2233	8/48 (16,7%)	0,4494
Patienten mit Verbesserung waren definiert als Patienten, die zu Baseline ständig oder gelegentlich einen Rollstuhl nutzten und nach zwei Jahren gelegentlich oder gar keinen Rollstuhl nutzten. Patienten mit Verschlechterung waren definiert als Patienten, die zu Baseline keinen oder gelegentlich einen Rollstuhl nutzten und nach zwei Jahren gelegentlich oder ständig einen Rollstuhl nutzten. 1: Relatives Risiko für Vergleich von MOR-005 vs. MOR-001 2: P-Wert basiert auf dem Fisher's Exakttest 3: P-Wert basiert auf einem zweiseitigen Chi <sup>2</sup> -Test 4: Bezogen auf die Population unter Risiko (Patienten mit ständiger Rollstuhlnutzung zu Baseline konnten sich nicht verschlechtern und Patienten ohne Rollstuhl zu Baseline konnten sich nicht verbessern)					
Quelle: eigene Berechnung aus Tabelle 4-60 abgeleitet					

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Elosulfase alfa die Progression der Erkrankung vermindert und dass sich Verbesserungen der Ausdauer in einer geringeren Rollstuhlabhängigkeit und damit einer besseren Lebensqualität und größeren Unabhängigkeit niederschlagen.

### **Betreuungsbedarf**

Die Ergebnisse der Domäne „Betreuungsbedarf“ sind in Tabelle 4-59 dargestellt. Unter der 2-jährigen Behandlung mit Elosulfase alfa gingen die Scores stärker zurück als bei nicht behandelten Patienten, wobei die stärksten Verbesserungen bei jenen Patienten beobachtet wurden, die das korrekte Dosisregime erhalten haben (MPP QW-QW: -2,3 [SE 1,1, p=0,0387] vs. -0,3 [SE 0,9, p=0,7734]). Das Ergebnis der ANCOVA zum Vergleich der beiden Gruppen war für die MPP-Population signifikant (p<0,05) (Abbildung 11).



\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  vs. Baseline; Fehlerbalken stellen Standardfehler dar  
 Jahr 1 und Jahr 2 entsprechen Woche 72 bzw. 120 der Studie MOR-005.

MOR-001 nicht angepasst für chirurgische Eingriffe in der ITT-Population

ANCOVA-Modell einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie Ausgangswerten

Abbildung 11: Veränderung bei der Domäne „Betreuungsbedarf“ gegenüber Baseline nach 1 und 2 Jahren

Quelle: [62]

Bei der Analyse nach Woche 120 zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen allen Variablen. Eine Verbesserung beim 6MWT gegenüber Baseline ging mit Verbesserungen der Lungenfunktion (FVC) und verringerten Scores in den Domänen des MPS HAQ einher (Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63). Dies mag nicht überraschen, da man erwarten würde, dass zwischen einer Verbesserung der Ausdauer und einer verbesserten Lungenfunktion und Mobilität ein Zusammenhang besteht. Darüber hinaus würde eine verbesserte Gehfähigkeit und Atmung wahrscheinlich die Belastung bei der Eigenständigkeit und der Unterstützung durch die Betreuer verringern, insbesondere wenn die Patienten selbst beim Zurücklegen kurzer Strecken auf Hilfe angewiesen sind.

Tabelle 4-62: Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen Parametern für die Funktionsfähigkeit und MPS HAQ – ITT-Population in Woche 120

Untersucher Endpunkt vs. andere relevante Endpunkte	N	Pearson-Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Gehstrecke (6MWT, m)</b>			
FVC (L)	157	0,26372	0,0008
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	160	-0,32813	<0,0001
Score der Domäne „Mobilität“	160	-0,58757	<0,0001
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	162	-0,44299	<0,0001

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

<b>FVC (L)</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	157	0,26372	0,0008
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	155	-0,46146	<0,0001
Score der Domäne „Mobilität“	155	-0,26828	0,0007
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	146	-0,50739	<0,0001
<b>Score der Domäne „Eigenständigkeit“</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	160	-0,32813	<0,0001
FVC, l	155	-0,46146	<0,0001
Score der Domäne „Mobilität“	160	0,74983	<0,0001
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	160	0,82855	<0,0001
<b>Score der Domäne „Mobilität“</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	160	-0,58757	<0,0001
FVC (L)	155	-0,26828	0,0007
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	160	0,74983	<0,0001
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	160	0,70904	<0,0001
<b>Score der Domäne „Betreuungsbedarf“</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	162	-0,44299	<0,0001
FVC (L)	156	-0,50739	<0,0001
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	160	0,82855	<0,0001
Score der Domäne „Mobilität“	160	0,70904	<0,0001
6MWT: 6-Minuten-Gehtest, FVC: Forcierte Vitalkapazität; MPS HAQ: <i>Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire</i>			
Quelle: [64]			

In der ITT-Population korrelierten die Veränderungen beim 6MWT zwischen Baseline und Woche 120 signifikant mit der FVC (L), und die Domänen „Mobilität“ und „Betreuungsbedarf“ deuten darauf hin, dass eine verbesserte Ausdauer mit Verbesserungen bezüglich Lungenfunktion, Mobilität, Eigenständigkeit und Betreuungsbedarf korreliert. Es bestand zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Veränderung beim 6MWT und einer Änderung bei der Domäne „Eigenständigkeit“, der Koeffizient deutet jedoch auf eine Verbesserung hin.

Eine Veränderung der FVC korrelierte signifikant mit Verbesserungen der Ausdauer (6MWT). Die Korrelationskoeffizienten deuten zwar auf eine Verbesserung in den drei MPS HAQ-Domänen hin, die Korrelation war jedoch nicht signifikant. Es wäre zu erwarten, dass eine positive Korrelation zwischen der Lungenfunktion und einer verbesserten Ausdauer besteht, da eine verbesserte Atmungsfähigkeit mehr körperliche Aktivität erlaubt.

Die Domänen des MPS HAQ korrelierten auch signifikant untereinander.

Tabelle 4-63: Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen der Veränderung bezüglich 6MWT, FVC und der MPS HAQ-Domänen von Baseline bis Woche 120 – ITT-Population

Untersucher Endpunkt vs. andere relevante Endpunkte	N	Pearson-Korrelationskoeffizient	p-Wert
<b>Gehstrecke (6MWT, m)</b>			
FVC (L)	147	0,17473	0,0343
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	160	-0,08319	0,2956
Score der Domäne „Mobilität“	160	-0,34456	<0,0001
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	162	-0,25792	0,0009

<b>FVC (L)</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	147	0,17473	0,0343
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	145	-0,16020	0,0543
Score der Domäne „Mobilität“	145	-0,11325	0,1750
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	146	-0,04539	0,5864
<b>Score der Domäne „Eigenständigkeit“</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	160	-0,08319	0,2956
FVC (L)	145	-0,16020	0,0543
Score der Domäne „Mobilität“	160	0,62951	<0,0001
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	160	0,58805	<0,0001
<b>Score der Domäne „Mobilität“</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	160	-0,34456	<0,0001
FVC (L)	145	-0,11325	0,1750
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	160	0,62951	<0,0001
Score der Domäne „Betreuungsbedarf“	160	0,62179	<0,0001
<b>Score der Domäne „Betreuungsbedarf“</b>			
Gehstrecke (6MWT, m)	162	-0,25793	0,0009
FVC (L)	146	-0,04539	0,5864
Score der Domäne „Eigenständigkeit“	160	0,58805	<0,0001
Score der Domäne „Mobilität“	160	0,62179	<0,0001
6MWT: 6-Minuten-Gehtest, FVC: Forcierte Vitalkapazität; MPS HAQ: <i>Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire</i>			
Quelle: [64]			

### Diskussion der Ergebnisse zur Funktionsfähigkeit in Alltagsaktivitäten (MPS HAQ)

Die Baseline-Daten zum MPS HAQ aus der Studie MOR-004/005 zeigten, dass sich MPS IVA negativ auf die Fähigkeit der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten auswirkt, was Ergebnisse aus früheren Studien bestätigt [16, 65]. Die Behandlung mit Elosulfase alfa ging mit einer Umkehrung der natürlichen Verschlechterung der Funktionsfähigkeit einher, die ansonsten bei MPS IVA bekanntermaßen nach mindestens zwei Jahren eintritt. Es gab Verbesserungen in allen untersuchten Domänen des MPS HAQ, wobei die größten Verbesserungen bei Patienten unter dem empfohlenen wöchentlichen Dosisregime zu beobachten waren. Diese Verbesserungen waren signifikant stärker als bei vergleichbaren, nicht behandelten Patienten, deren Zustand sich im Allgemeinen über zwei Jahre verschlechterte oder gleich blieb. Darüber hinaus zeigte der Pearson-Korrelationstest, dass zwischen den Ergebnissen des MPS HAQ und den klinischen Endpunkten eine signifikante Korrelation bestand, was darauf hindeutet, dass Verbesserungen der Ausdauer und Lungenfunktion die Lebensqualität deutlich erhöhen können.

**4.4.2.2.8 Ergebnisse der klinischen Studien – Sicherheit (UE, SUE, Studienabbrüche)**

Tabelle 4-64: Operationalisierung der Langzeitsicherheit – unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MOR-001	Nicht ermittelt
MOR-005	<p>Die Sicherheit wurde bewertet, indem für alle behandlungsspezifischen („<i>treatment-emergent</i>“) UEs, die während des Studienzeitraums gemeldet wurden, die Inzidenz, der Schweregrad und der Zusammenhang mit der Studie untersucht wurden. Darüber hinaus wurden Veränderungen der klinischen Laborparameter und der Vitalzeichen beurteilt. In Teil 1 wurden die UEs gemäß MedDRA Version 15.0 kodiert. In Teil 2 wurden die UEs gemäß MedDRA Version 16.1 kodiert. Ein behandlungsspezifisches UE war definiert als ein UE, welches nach Behandlungsbeginn neu aufgetreten ist oder dessen Schwere sich nach Behandlungsbeginn verschlimmerte. Falls das Datum des Auftretens eines UE nicht bekannt wurde, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft. Die Inzidenz aller behandlungsspezifischen UEs wurde für jede Behandlungsgruppe nach SOC, PT und CTCAE-Grad zusammengefasst. Für jene UEs, die während der Studie mehr als einmal auftraten, wurde der höchste Schweregrad für die Zusammenfassung der UEs nach Schweregrad verwendet. In der Studie MOR-004 wurde der Schweregrad von UEs gemäß den im Prüfplan festgelegten Kriterien als „mild“, „mittelschwer“ und „schwer“ eingestuft. Zur Bestimmung des Schweregrads von UEs in der Studie MOR-005 wurden hingegen die Kriterien des <i>National Cancer Institute</i> (CTCAE V.4) verwendet. Da diese beiden Bewertungssysteme nicht vergleichbar sind, wurden für die Analysen der UEs nach Schweregrad nur die Daten aus der Studie MOR-005 herangezogen. Informationen zum Schweregrad der während der Studie MOR-004 aufgetretenen UEs sind im CSR von MOR-004 zu finden. Die Gesamtinzidenz von behandlungsspezifischen UEs und SUEs wurde nach Schweregrad und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die durchschnittliche Anzahl von behandlungsspezifischen UEs und SUEs wurde ebenfalls nach Behandlungsgruppe berichtet. Diese Zusammenfassung wurde auch für Therapie-assoziierte (vom Prüfarzt als möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehende) UEs und SUEs erstellt. Die Inzidenz von UEs, die zum permanenten Absetzen des Prüfpräparats, zum Studienabbruch oder zum Tod führten, wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Anzahl der Patienten und Infusionen, bei denen es zu einer Unterbrechung/einem Abbruch der Infusion mit Notwendigkeit einer medizinischen Intervention kam, wurde nach Behandlung zusammengefasst. Eine medizinische Intervention war als zumindest eine der folgenden definiert: Antihistaminika i.v., Steroide i.v., Lösungen i.v. oder Sauerstoff, welche mittels der WHO-Kodierung ermittelt wurden. Die Gesamtinzidenz von IARS (die nach Beginn der Infusion oder innerhalb von einem Tag nach dem Infusionsende) auftraten, wurde nach Schweregrad und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die IARS wurden weiterhin hinsichtlich des Auftretens während der Infusion, der Notwendigkeit, die Infusion zu unterbrechen oder abbrechen und der Notwendigkeit, die Studie zu unterbrechen oder abbrechen und der Notwendigkeit medizinischer Interventionen (i.v. Steroide, i.v. Antihistaminika, i.v. Lösungen oder Sauerstoff) zusammengefasst. UEs wurden auch nach SOC und PT zusammengefasst. Die behandlungsspezifischen UEs wurden nach Behandlungsgruppe in folgenden Kategorien zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs</li> <li>• Therapie-assoziierte UEs</li> <li>• SUEs</li> <li>• Therapie-assoziierte SUEs</li> </ul> <p>Für jede dieser Kategorien von UEs wurde die Inzidenz berichtet und nach SOC, PT, SOC und PT sowie PT und Schweregrad weiter tabellarisch aufgeschlüsselt.</p> <p>Für jede dieser Kategorien von UEs wurde die Anzahl der UEs berichtet und nach SOC und PT weiter tabellarisch aufgeschlüsselt.</p>

Die Inzidenz von Therapie-assoziierten IARs, UEs, die zum Studienabbruch oder zum permanenten Absetzen des Prüfpräparats führten, und IARs, die ein permanentes Absetzen des Prüfpräparats zur Folge hatten, wurden nach SOC und PT und Behandlung zusammengefasst.

Ein SUE ist jeder widrige medizinische Vorfall, der bei einer beliebigen Dosis mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- führt zum Tod
- ist lebensbedrohlich
- Hinweis: Lebensbedrohlich bezieht sich auf ein Ereignis, das den Patienten unmittelbar dem Risiko aussetzt, an dem Ereignis zu sterben. Diese Definition schließt keine Ereignisse ein, die zum Tod geführt haben könnten, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären.
- erfordert eine Hospitalisierung oder verlängert eine bereits bestehende Hospitalisierung
- hat dauerhafte oder signifikante Behinderung oder Invalidität zur Folge
- zieht eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich, d. h. ein UE, das bei einem Kind oder Fötus

einer Patientin auftritt, die das Prüfpräparat entweder vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft erhalten hat

- ist ein medizinisch bedeutsames Ereignis bzw. eine medizinisch bedeutsame Reaktion

Der Meldezeitraum für SUEs beginnt nach Start der ersten Infusion und dauert bis 30 Tage nach der letzten Visite. Im Rahmen der Studie MOR-005 mussten SUEs jedoch auch gemeldet werden, wenn die Einwilligungserklärung unterzeichnet wurde und das SUE vor der ersten Dosis in MOR-005, aber SPÄTER als 30 Tage nach Teilnahme an der Studie MOR-004 aufgetreten ist.

Ein UE in Form einer Überempfindlichkeitsreaktion war definiert als jedes UE, das mit einem PT kodiert ist, der bei einer breiten standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQs, Version 16.1) einem Angioödem oder einer anaphylaktischen Reaktion entspricht.

Die Inzidenz von UEs in Form von Überempfindlichkeitsreaktionen wurde zusammengefasst.

Patienten, die eine beliebige Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten und von denen Sicherheitsinformationen nach der Behandlung vorliegen, wurden in die Sicherheitsanalyse aufgenommen. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities kodiert (Teil 1: MedDRA V. 15.0, Teil 2: MedDRA V. 16.1). Die Anzahl und der Prozentsatz des Auftretens von UEs insgesamt, UEs mit Zusammenhang zum Prüfpräparat, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), SUEs mit Zusammenhang zum Prüfpräparat, Todesfällen während der Studie, eines Absetzens des Prüfpräparats bzw. Studienabbrüchen aufgrund eines UE bei den Patienten wurden nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) tabellarisch dargestellt. Für SUEs, Todesfälle und UEs, die zum Absetzen des Prüfpräparats oder zum Studienabbruch geführt haben, sind Patientenlisten aufgeführt. Alle Zusammenfassungen von UEs beinhalten nur behandlungsspezifische UEs, die während des Studienzeitraums gemeldet wurden.

CSR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); UE: unerwünschtes Ereignis; i.v.: intravenös; WHO: Weltgesundheitsorganisation; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; IAR: Infusion Associated Reaction (Infusionsreaktion); SMQ: Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Woche 120 für Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005, Sicherheitspopulation)

	PBO-QOW	PBO-QW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
N	29	29	59	56	173
Alle UEs (n [%])	29 (100,0%)	29 (100,0%)	59 (100,0%)	56 (100,0%)	173 (100,0%)
Grad 1	3 (10,3%)	6 (20,7%)	13 (22,0%)	7 (12,5%)	29 (16,8%)
Grad 2	18 (62,1%)	13 (44,8%)	30 (50,8%)	28 (50,0%)	89 (51,4%)
Grad 3	7 (24,1%)	10 (34,5%)	13 (22,0%)	17 (30,4%)	47 (27,2%)
Grad 4	1 (3,4%)	0	2 (3,4%)	4 (7,1%)	7 (4,0%)
Grad 5	0	0	1 (1,7%)	0	1 (0,6%)
Anzahl der UEs pro Patient (Mittelwert/Median)	58,2/46,0	40,1/26,0	50,5/39,0	59,0/45,5	52,8/42,0
Alle Therapie-assoziierten UEs <sup>b</sup> (n [%])	28 (96,6%)	21 (72,4%)	49 (83,1%)	51 (91,1%)	149 (86,1%)
Alle SUEs (n [%])	17 (58,6%)	15 (51,7%)	26 (44,1%)	31 (55,4%)	89 (51,4%)
Anzahl der SUEs pro Patient (Mittelwert/Median)	0,9/1,0	0,8/1,0	0,9/0,0	1,1/1,0	0,9/1,0
Alle Therapie-assoziierten SUEs (n [%])	2 (6,9%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	2 (3,6%)	5 (2,9%)
Alle zum Studienabbruch führenden UEs (n [%])	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,4%)	2 (3,6%)	4 (2,3%)
Alle UEs, die zum permanenten Absetzen des Prüfpräparats führen (n [%])	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (5,1%)	2 (3,6%)	5 (2,9%)
Todesfälle (n [%])	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)

UE: unerwünschtes Ereignis; PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich; QOW: alle zwei Wochen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.

QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.

UEs, die vom Prüfarzt als möglicherweise oder wahrscheinlich mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehend eingestuft wurden.

Nach MedDRA Version 16.1 kodierte UEs; Patienten, bei denen innerhalb einer Häufigkeitskategorie mehr als ein UE auftrat, wurden innerhalb dieser Kategorie nur einmal gezählt.

Bei allen Patienten (100 %) trat ein UE und bei 51,4 % der Patienten trat ein SUE auf (Tabelle 4-65). Am häufigsten wurde über Fieber (68,8 %), Erbrechen (66,5 %) und Kopfschmerzen (65,9 %) berichtet. Die meisten UEs entsprachen Grad 1 oder 2. In der Gesamtpopulation berichteten die Hälfte (51,4 %) aller Patienten über ein UE 2. Grades. UEs 3. Grades wurden von 27,2 % der Patienten gemeldet. Neun Patienten (5,2 %) berichteten über schwerwiegende UEs 4. Grades, einschließlich Asthma, Gelenkinstabilität, Myelopathie, Pneumonie, anaphylaktische Reaktionen, Herz-Kreislauf-Stillstand, Paraplegie, Rückenmarksischämie und Status asthmaticus. Nur bei einer anaphylaktischen Reaktion 4. Grades wurde ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen. Bei einem Patienten trat ein UE in Form einer Lungenerkrankung 5. Grades auf, bei der nach Einschätzung des Prüfarztes kein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat bestand und die auf eine Grunderkrankung zurückzuführen war [50]. Therapie-assoziierte UEs (nach Einschätzung des Prüfarztes) wurden von 86,1 % der Patienten gemeldet und 5 Patienten (2,9 %) berichteten über SUEs, die mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang standen. Bei 5 (2,9 %) bzw. 4 (2,3 %) Patienten trat ein UE auf, das zum permanenten Absetzen des Prüfpräparates oder zum Studienabbruch führte. In Teil 2 der Studie wurde ein Todesfall aufgrund eines UE (*Preferred Term*: Lungenerkrankung) gemeldet, bei dem (gemäß Prüfarzt) kein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen wurde und der auf eine Grunderkrankung zurückzuführen war.

Tabelle 4-66: Inzidenz von behandlungsspezifischen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse und *Preferred Term* ( $\geq 10\%$  in einer der Gruppen) in Woche 120 für Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005, Sicherheitspopulation)

Systemorganklasse des UE <i>Preferred Term</i> ( $\geq 10\%$ in einer der Gruppen)	PBO-QW	PBO-QOW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	28 (96,6%)	28 (96,6%)	57 (96,6%)	54 (96,4%)	167 (96,5%)
Nasopharyngitis	13 (44,8%)	13 (44,8%)	29 (49,2%)	28 (50,0%)	83 (48,0%)
Gastroenteritis	6 (20,7%)	9 (31,0%)	24 (40,7%)	17 (30,4%)	56 (32,4%)
Infektionen der oberen Atemwege	13 (44,8%)	8 (27,6%)	24 (40,7%)	24 (42,9%)	69 (39,9%)
Influenza	3 (10,3%)	5 (17,2%)	11 (18,6%)	6 (10,7%)	25 (14,5%)
Otitis media	8 (27,6%)	5 (17,2%)	11 (18,6%)	11 (19,6%)	35 (20,2%)
Rhinitis	9 (31,0%)	6 (20,7%)	11 (18,6%)	9 (16,1%)	35 (20,2%)
Virale Infektionen#	1 (3,4%)	3 (10,3%)	9 (15,3%)	5 (8,9%)	18 (10,4%)
Otitis externa	3 (10,3%)	1 (3,4%)	8 (13,6%)	6 (10,7%)	18 (10,4%)
Pharyngitis	9 (31,0%)	6 (20,7%)	8 (13,6%)	11 (19,6%)	34 (19,7%)
Bronchitis	5 (17,2%)	3 (10,3%)	7 (11,9%)	6 (10,7%)	21 (12,1%)
Hordeolum	1 (3,4%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	0	8 (4,6%)
Ohrenentzündung	7 (24,1%)	3 (10,3%)	5 (8,5%)	16 (28,6%)	31 (17,9%)
Otitis media, akut	1 (3,4%)	2 (6,9%)	5 (8,5%)	4 (7,1%)	12 (6,9%)
Tonsillitis	2 (6,9%)	2 (6,9%)	5 (8,5%)	6 (10,7%)	15 (8,7%)
Virale Infektionen der oberen Atemwege	6 (20,7%)	0	5 (8,5%)	5 (8,9%)	16 (9,2%)
Sinusitis	5 (17,2%)	1 (3,4%)	4 (6,8%)	4 (7,1%)	14 (8,1%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	28 (96,6%)	28 (96,6%)	54 (91,5%)	51 (91,1%)	161 (93,1%)
Fieber	22 (75,9%)	19 (65,5%)	39 (66,1%)	39 (69,6%)	119 (68,8%)
Ermüdung (Fatigue)	10 (34,5%)	13 (44,8%)	16 (27,1%)	19 (33,9%)	58 (33,5%)
Extravasation an der Infusionsstelle	3 (10,3%)	1 (3,4%)	9 (15,3%)	4 (7,1%)	17 (9,8%)
Schüttelfrost	4 (13,8%)	1 (3,4%)	8 (13,6%)	9 (16,1%)	22 (12,7%)
Schmerzen an der Katheterstelle	2 (6,9%)	0	6 (10,2%)	5 (8,9%)	13 (7,5%)
Schmerzen an der Infusionsstelle	2 (6,9%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	4 (7,1%)	13 (7,5%)
Unwohlsein	2 (6,9%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)	3 (5,4%)	14 (8,1%)
Schmerzen	5 (17,2%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	5 (8,9%)	17 (9,8%)
Lokale Schwellungen	3 (10,3%)	0	5 (8,5%)	4 (7,1%)	12 (6,9%)

## Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse des UE <i>Preferred Term</i> (≥10 % in einer der Gruppen)	PBO-QW	PBO-QOW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
Extravasation	0	3 (10,3%)	3 (5,1%)	5 (8,9%)	11 (6,4%)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	29 (100,0%)	23 (79,3%)	53 (89,8%)	47 (83,9%)	152 (87,9%)
Arthralgie	20 (69,0%)	16 (55,2%)	40 (67,8%)	29 (51,8%)	105 (60,7%)
Schmerzen in den Extremitäten	16 (55,2%)	12 (41,4%)	27 (45,8%)	31 (55,4%)	86 (49,7%)
Rückenschmerzen	10 (34,5%)	4 (13,8%)	19 (32,2%)	18 (32,1%)	51 (29,5%)
Muskuloskelettale Schmerzen	7 (24,1%)	4 (13,8%)	10 (16,9%)	9 (16,1%)	30 (17,3%)
Nackenschmerzen	9 (31,0%)	3 (10,3%)	9 (15,3%)	10 (17,9%)	31 (17,9%)
Deformität des Knies	6 (20,7%)	9 (31,0%)	7 (11,9%)	11 (19,6%)	33 (19,1%)
Muskuloskelettale Thoraxschmerzen	1 (3,4%)	1 (3,4%)	5 (8,5%)	2 (3,6%)	9 (5,2%)
Osteopenie	2 (6,9%)	1 (3,4%)	4 (6,8%)	0	7 (4,0%)
Muskuloskelettale Steifigkeit	2 (6,9%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	1 (1,8%)	7 (4,0%)
Myalgie	7 (24,1%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	5 (8,9%)	16 (9,2%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	28 (96,6%)	26 (89,8%)	53 (89,8%)	51 (91,1%)	158 (91,3%)
Erbrechen	20 (69,0%)	17 (58,6%)	39 (66,1%)	39 (69,6%)	115 (66,5%)
Übelkeit	15 (51,7%)	10 (34,5%)	26 (44,1%)	28 (50,0%)	79 (45,7%)
Diarrhö	11 (37,9%)	11 (37,9%)	25 (42,4%)	23 (41,1%)	70 (40,5%)
Abdominale Schmerzen	12 (41,4%)	6 (20,7%)	22 (37,3%)	24 (42,9%)	64 (37,0%)
Abdominale Schmerzen	8 (27,6%)	9 (31,0%)	9 (15,3%)	18 (32,1%)	44 (25,4%)
Zahnschmerzen	3 (10,3%)	3 (10,3%)	8 (13,6%)	4 (7,1%)	18 (10,4%)
Obstipation	4 (13,8%)	4 (13,8%)	7 (11,9%)	8 (14,3%)	23 (13,3%)
Abdominale Beschwerden	3 (10,3%)	1 (3,4%)	5 (8,5%)	7 (12,5%)	16 (9,2%)
Karies	0	3 (10,3%)	4 (6,8%)	3 (5,4%)	10 (5,8%)
Dyspepsie	3 (10,3%)	6 (20,7%)	3 (5,1%)	2 (3,6%)	14 (8,1%)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	26 (89,7%)	22 (75,9%)	54 (91,5%)	50 (89,3%)	152 (87,9%)
Oropharyngealschmerz	13 (44,8%)	11 (37,9%)	23 (39,0%)	27 (48,2%)	74 (42,8%)
Nasale Kongestion	10 (34,5%)	4 (13,8%)	15 (25,4%)	16 (28,6%)	45 (26,0%)
Dyspnoe	6 (20,7%)	5 (17,2%)	12 (20,3%)	11 (19,6%)	34 (19,7%)
Allergische Rhinitis	3 (10,3%)	5 (17,2%)	9 (15,3%)	2 (3,6%)	19 (11,0%)
Rhinorrhoe	5 (17,2%)	5 (17,2%)	7 (11,9%)	14 (25,0%)	31 (17,9%)
Nasale Obstruktion	3 (10,3%)	3 (10,3%)	6 (10,2%)	3 (5,4%)	15 (8,7%)
„Wheezing“	5 (17,2%)	5 (17,2%)	6 (10,2%)	4 (7,1%)	20 (11,6%)

## Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse des UE <i>Preferred Term</i> (≥10 % in einer der Gruppen)	PBO-QW	PBO-QOW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
Epistaxis	3 (10,3%)	4 (13,8%)	5 (8,5%)	8 (14,3%)	20 (11,6%)
Tachypnoe	3 (10,3%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	2 (3,6%)	9 (5,2%)
Tonsillenhypertrophie	3 (10,3%)	2 (6,9%)	2 (3,4%)	2 (3,6%)	9 (5,2%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	28 (96,6%)	19 (65,5%)	46 (78,0%)	43 (76,8%)	136 (78,6%)
Kopfschmerzen	23 (79,3%)	16 (55,2%)	39 (66,1%)	36 (64,3%)	114 (65,9%)
Schwindel	5 (17,2%)	6 (20,7%)	8 (13,6%)	12 (21,4%)	31 (17,9%)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	20 (69,0%)	18 (62,1%)	43 (72,9%)	46 (82,1%)	127 (73,4%)
Ausschlag	8 (27,6%)	8 (27,6%)	15 (25,4%)	(33,9%) 50	(28,9%)
Urtikaria	6 (20,7%)	1 (3,4%)	11 (18,6%)	(21,4%) 30	(17,3%)
Ekzem	2 (6,9%)	4 (13,8%)	8 (13,6%)	(1,8%) 15	(8,7%)
Pruritus	7 (24,1%)	3 (10,3%)	8 (13,6%)	(33,9%) 37	(21,4%)
Erythem	6 (20,7%)	3 (10,3%)	7 (11,9%)	(17,9%) 26	(15,0%)
Akne	2 (6,9%)	3 (10,3%)	2 (3,4%)	(5,4%) 10	(5,8%)
Hyperhidrose	1 (3,4%)	4 (13,8%)	1 (1,7%)	(5,4%) 9	(5,2%)
<b>Herzerkrankungen</b>	20 (69,0%)	15 (51,7%)	31 (52,5%)	24 (42,9%)	90 (52,0%)
Mitralklappeninsuffizienz	6 (20,7%)	1 (3,4%)	11 (18,6%)	7 (12,5%)	25 (14,5%)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	1 (3,4%)	3 (10,3%)	8 (13,6%)	4 (7,1%)	16 (9,2%)
Aortenklappeninsuffizienz	8 (27,6%)	4 (13,8%)	8 (13,6%)	11 (19,6%)	31 (17,9%)
Tachykardie	1 (3,4%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	3 (5,4%)	11 (6,4%)
Mitralklappenerkrankung	2 (6,9%)	3 (10,3%)	2 (3,4%)	5 (8,9%)	12 (6,9%)
Pulmonalklappeninsuffizienz	1 (3,4%)	3 (10,3%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	6 (3,5%)
Sinustachykardie	6 (20,7%)	1 (3,4%)	11 (18,6%)	7 (12,5%)	25 (14,5%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	19 (65,5%)	9 (31,0%)	36 (61,0%)	24 (42,9%)	88 (50,9%)
Sturz	4 (13,8%)	3 (10,3%)	12 (20,3%)	5 (8,9%)	24 (13,9%)
Durch Eingriffe bedingte Schmerzen	3 (10,3%)	2 (6,9%)	6 (10,2%)	8 (14,3%)	19 (11,0%)
Kontusion	3 (10,3%)	0	2 (3,4%)	2 (3,6%)	7 (4,0%)
Insektenstich	0	1 (3,4%)	2 (3,4%)	6 (10,7%)	9 (5,2%)
Infusionsbedingte Reaktion	3 (10,3%)	0	2 (3,4%)	2 (3,6%)	7 (4,0%)
<b>Untersuchungen</b>	16 (55,2%)	11 (37,9%)	31 (52,5%)	28 (50,0%)	86 (49,7%)
Verminderte Sauerstoffsättigung	6 (20,7%)	3 (10,3%)	9 (15,3%)	10 (17,9%)	28 (16,2%)
Erhöhte Herzfrequenz	2 (6,9%)	1 (3,4%)	4 (6,8%)	7 (12,5%)	14 (8,1%)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse des UE <i>Preferred Term</i> (≥10 % in einer der Gruppen)	PBO-QW	PBO-QOW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
Erhöhte Atemfrequenz	4 (13,8%)	1 (3,4%)	2 (3,4%)	3 (5,4%)	10 (5,8%)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	16 (55,2%)	9 (31,0%)	27 (45,8%)	30 (53,6%)	82 (47,4%)
Ohrenschmerzen	10 (34,5%)	7 (24,1%)	19 (32,2%)	19 (33,9%)	55 (31,8%)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	13 (44,8%)	14 (48,3%)	26 (44,1%)	24 (42,9%)	77 (44,5%)
Schlechter Venenzugang	6 (20,7%)	6 (20,7%)	10 (16,9%)	11 (19,6%)	33 (19,1%)
Hypertension	1 (3,4%)	4 (13,8%)	6 (10,2%)	6 (10,7%)	17 (9,8%)
Hypotension	2 (6,9%)	1 (3,4%)	3 (5,1%)	6 (10,7%)	12 (6,9%)
Blässe	2 (6,9%)	2 (6,9%)	2 (3,4%)	7 (12,5%)	13 (7,5%)
<b>Augenerkrankungen</b>	9 (31,0%)	13 (44,8%)	21 (35,6%)	25 (44,6%)	68 (39,3%)
Konjunktivitis	2 (6,9%)	2 (6,9%)	6 (10,2%)	8 (14,3%)	18 (10,4%)
Hornhauttrübung	3 (10,3%)	5 (17,2%)	5 (8,5%)	12 (21,4%)	25 (14,5%)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	9 (31,0%)	7 (24,1%)	16 (27,1%)	14 (25,0%)	46 (26,6%)
Zentralvenöse Katheterisierung	2 (6,9%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	2 (3,6%)	11 (6,4%)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	9 (31,0%)	5 (17,2%)	14 (23,7%)	7 (12,5%)	35 (20,2%)
Angst	3 (10,3%)	3 (10,3%)	5 (8,5%)	1 (1,8%)	12 (6,9%)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	5 (17,2%)	4 (13,8%)	11 (18,6%)	12 (21,4%)	32 (18,5%)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	4 (13,8%)	3 (10,3%)	13 (22,0%)	8 (14,3%)	28 (16,2%)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	6 (20,7%)	2 (6,9%)	12 (20,3%)	8 (14,3%)	28 (16,2%)
Dysmenorrhoe	3 (10,3%)	1 (3,4%)	5 (8,5%)	3 (5,4%)	12 (6,9%)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	4 (13,8%)	2 (6,9%)	8 (13,6%)	11 (19,6%)	25 (14,5%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	5 (17,2%)	1 (3,4%)	9 (15,3%)	4 (7,1%)	19 (11,0%)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	4 (13,8%)	0	6 (10,2%)	7 (12,5%)	17 (9,8%)
<p>PBO: Placebo; QOW: alle zwei Wochen; QW: einmal wöchentlich  PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.  PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.</p>					

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse des UE <i>Preferred Term</i> ( $\geq 10\%$ in einer der Gruppen)	PBO-QW	PBO-QOW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
<p>QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.</p> <p>QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.</p> <p>Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.</p> <p><sup>1</sup> Patienten mit mehr als einem UE innerhalb eines MedDRA PT wurden nur einmal gezählt. Zuordnung basiert auf MedDRA Version 16.1.</p> <p>Quelle: [50]</p>					

Tabelle 4-67: Inzidenz Therapie-assoziiertes unerwünschter Ereignissen nach Systemorganklasse und *Preferred Term* ( $\geq 10\%$  in einer der Gruppen) in Woche 120 für Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MOR-005, Sicherheitspopulation)

Systemorganklasse des UE <i>Preferred Term</i> ( $\geq 10\%$ in einer der Gruppen)	PBO-QW	PBO-QOW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Fieber	20 (69,0%)	13 (44,8%)	34 (57,6%)	36 (64,3%)	103 (59,5%)
Schüttelfrost	3 (10,3%)	1 (3,4%)	5 (8,5%)	9 (16,1%)	18 (10,4%)
Ermüdung (Fatigue)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	5 (8,5%)	10 (17,9%)	24 (13,9%)
Beschwerden im Brustraum	3 (10,3%)	1 (3,4%)	2 (3,4%)	3 (5,4%)	9 (5,2%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Erbrechen	7 (24,1%)	6 (20,7%)	12 (20,3%)	24 (42,9%)	49 (28,3%)
Übelkeit	9 (31,0%)	5 (17,2%)	11 (18,6%)	20 (35,7%)	45 (26,0%)
Diarrhö	3 (10,3%)	5 (17,2%)	5 (8,5%)	9 (16,1%)	22 (12,7%)
Abdominale Schmerzen	5 (17,2%)	1 (3,4%)	4 (6,8%)	10 (17,9%)	20 (11,6%)
Oberbauchschmerz	4 (13,8%)	2 (6,9%)	1 (1,7%)	11 (19,6%)	18 (10,4%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Kopfschmerzen	14 (48,3%)	7 (24,1%)	22 (37,3%)	24 (42,9%)	67 (38,7%)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>					
Ausschlag	4 (13,8%)	4 (13,8%)	10 (16,9%)	11 (19,6%)	29 (16,8%)
Urtikaria	6 (20,7%)	1 (3,4%)	7 (11,9%)	11 (19,6%)	25 (14,5%)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Systemorganklasse des UE <i>Preferred Term</i> (≥10 % in einer der Gruppen)	PBO-QW	PBO-QOW	QOW-QOW	QW-QW	Gesamt
Pruritus	5 (17,2%)	0 0	(8,5%) 19	15 (26,8%)	25 (14,5%)
Erythem	3 (10,3%)	2 (6,9%)	3 (5,1%)	7 (12,5%)	15 (8,7%)
Hyperhidrose	0	3 (10,3%)	0	2 (3,6%)	5 (2,9%)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	16 (28,6%)	45 (26,0%)		16 (28,6%)	45 (26,0%)
Husten	3 (10,3%)	2 (6,9%)	5 (8,5%)	3 (5,4%)	13 (7,5%)
Oropharyngealschmerz	0	0	2 (3,4%)	7 (12,5%)	9 (5,2%)
Tachypnoe	3 (10,3%)	0	1 (1,7%)	1 (1,8%)	5 (2,9%)
Reizung Rachen	3 (10,3%)	0	0	3 (5,4%)	6 (3,5%)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	6 (20,7%)	7 (24,1%)	11 (18,6%)	15 (26,8%)	39 (22,5%)
Blässe	1 (3,4%)	1 (3,4%)	2 (3,4%)	7 (12,5%)	11 (6,4%)
<b>Untersuchungen</b>	11 (37,9%)	3 (10,3%)	10 (16,9%)	14 (25,0%)	38 (22,0%)
Erhöhte Atemfrequenz	4 (13,8%)	1 (3,4%)	1 (1,7%)	2 (3,6%)	8 (4,6%)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	7 (24,1%)	1 (3,4%)	10 (16,9%)	12 (21,4%)	30 (17,3%)
Arthralgie	3 (10,3%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	6 (10,7%)	16 (9,2%)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (6,9%)	0	5 (8,5%)	7 (12,5%)	14 (8,1%)
<b>Herzkrankungen</b>	9 (31,0%)	3 (10,3%)	5 (8,5%)	10 (17,9%)	27 (15,6%)
Tachykardie	7 (24,1%)	3 (10,3%)	5 (8,5%)	5 (8,9%)	20 (11,6%)
<p>PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.</p> <p>PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.</p> <p>QOW-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 und in Teil 1 der Studie MOR-005 alle zwei Wochen mit 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In Teil 2 von MOR-005 wurden die Patienten auf einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa umgestellt.</p> <p>QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.</p> <p>Mit Beginn von Teil 2 der Studie MOR-005 am 1. Dezember 2012 wurden alle Patienten auf eine Dosierung von einmal wöchentlich 2,0 mg/kg umgestellt.</p> <p><sup>1</sup> Patienten mit mehr als einem UE innerhalb eines MedDRA PT wurden nur einmal gezählt. Zuordnung basiert auf MedDRA Version 16.1.</p> <p>Quelle: [50]</p>					

Die am häufigsten aufgetretenen behandlungsspezifischen UEs sind nach Inzidenz ≥10 % in Tabelle 4-66 und nach Therapie-assoziiertes UE-Inzidenz ≥10 % in Tabelle 4-67 beschrieben. In der Gesamtpopulation traten UEs am häufigsten in folgenden SOCs auf: Infektionen und

parasitäre Erkrankungen (96,5 % der Patienten), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (93,1 %), gastrointestinale Erkrankungen (91,3 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 87,9 %). Die Verteilung der SOCs war zwischen den Gruppen vergleichbar.

Insgesamt berichteten 149 (86,1 %) Patienten über Therapie-assoziierte UEs (Tabelle 4-66). Das am häufigsten gemeldete Therapie-assoziierte UE war Fieber (35,8 %), gefolgt von Kopfschmerzen (30,6 %). Die Mehrzahl der Therapie-assoziierten UEs entsprach Schweregrad 1 bis 2 gemäß CTCAE (V. 4.0) [50].

### **Diskussion der Ergebnisse zur Sicherheit (UE, SUE, Studienabbrüche)**

Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERTs bekannten Reaktionen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist der Schaden durch Elosulfase alfa im Vergleich zur Wirksamkeit des Arzneimittels als gering zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen. Die seitens des IQWiG vorgeschlagenen Kriterien zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens oder Schadens kommen bei Arzneimitteln für seltene Leiden nicht zur Anwendung.

In den periodischen Nutzen-Risiko Evaluationen, die halbjährlich an die EMA gesendet werden, werden Sicherheitsdaten zu Elosulfase alfa aus dem gesamten klinischen Studienprogramm, dem Register und aus spontanen Nebenwirkungsmeldungen zusammengetragen und hinsichtlich des Nutzen-Risiko Verhältnisses bewertet [66]. In Anbetracht des progressiven Verlaufs der MPS IVA, den Prognosen für die Patienten, der Heterogenität des Krankheitsbildes, dem Alter und meist irreversiblen chronischen Effekten, die durch die langfristige Ansammlung von Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat hervorgerufen werden, demonstrieren die beobachteten Verbesserungen unter Elosulfase alfa einen klinisch relevanten Unterschied für Patienten mit MPS IVA. Seit der Zulassung von Elosulfase alfa 2014 sind keine neuen Sicherheitssignale oder Nebenwirkungen gemeldet worden. Dementsprechend liegt für die Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa weiterhin ein positives Nutzen-Risiko Verhältnis vor.

#### 4.4.2.2.9 Subgruppenanalysen

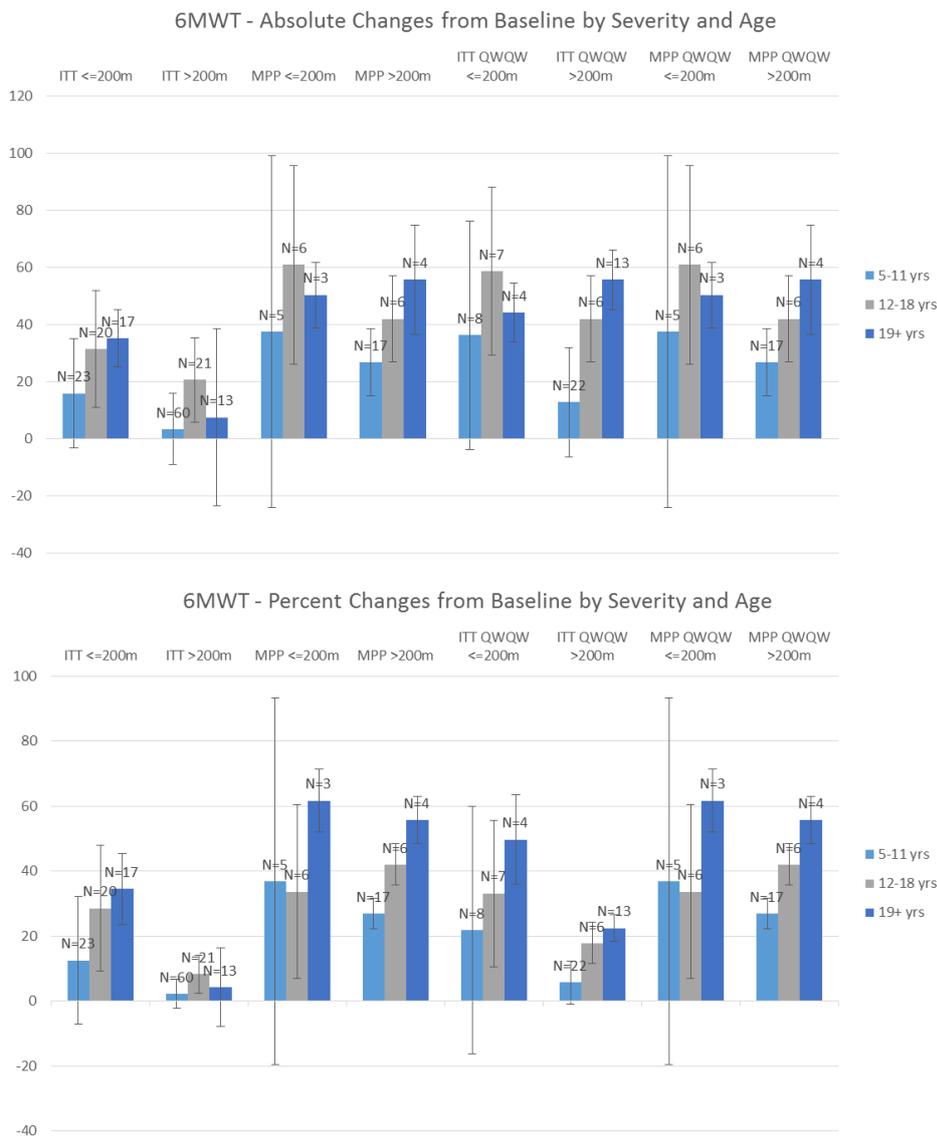
In Abbildung 12 bis Abbildung 16 ist jeder Endpunkt nach Population und Altersgruppe graphisch zusammengefasst. Absolute Werte sind Tabelle 4-68 bis Tabelle 4-75 zu entnehmen.

Wie für jeden Endpunkt gezeigt, kann nicht ermittelt werden, ob eine Patientengruppe von der Behandlung mehr profitiert als die anderen Gruppen. Keine Gruppe unterschied sich statistisch signifikant von den anderen, es sind jedoch einige Trends zu erkennen. Bezüglich der Parameter für die Ausdauer (6MWT und 3MSCT) wiesen die MPP-Gruppen, insbesondere MPP QW-QW, im Vergleich zur ITT-Gruppe einheitlich über alle Altersgruppen und Schweregrade hinweg eine stärkere mittlere Veränderung gegenüber Baseline auf. Darüber hinaus zeigte die bei Baseline stärker betroffene Gruppe tendenziell größere Verbesserungen hinsichtlich der zurückgelegten Strecke sowie der Anzahl der erklommenen Stufen als Patienten, bei denen die Krankheit weniger stark ausgeprägt war. Hinsichtlich des Alters war kein Unterschied in den Behandlungsergebnissen erkennbar. Eine Analyse der erwachsenen Patienten (bei Baseline) aus der 120-wöchigen MOR-005 Studie zeigte jedoch, dass auch diese Patienten, obwohl sie bereits über 18 Jahre lang der multisystemische GAG-Anlagerung ausgesetzt waren, von der Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa deutlich profitieren [17].

Die Daten zur Lungenfunktion sind hinsichtlich Trends weniger eindeutig und auch durch die sehr geringe Patientenzahl in einigen Subgruppen wenig aussagekräftig, was es schwer macht, verlässliche Schlussfolgerungen zu ziehen.

#### *Ausdauer (6MWT und 3MSCT)*

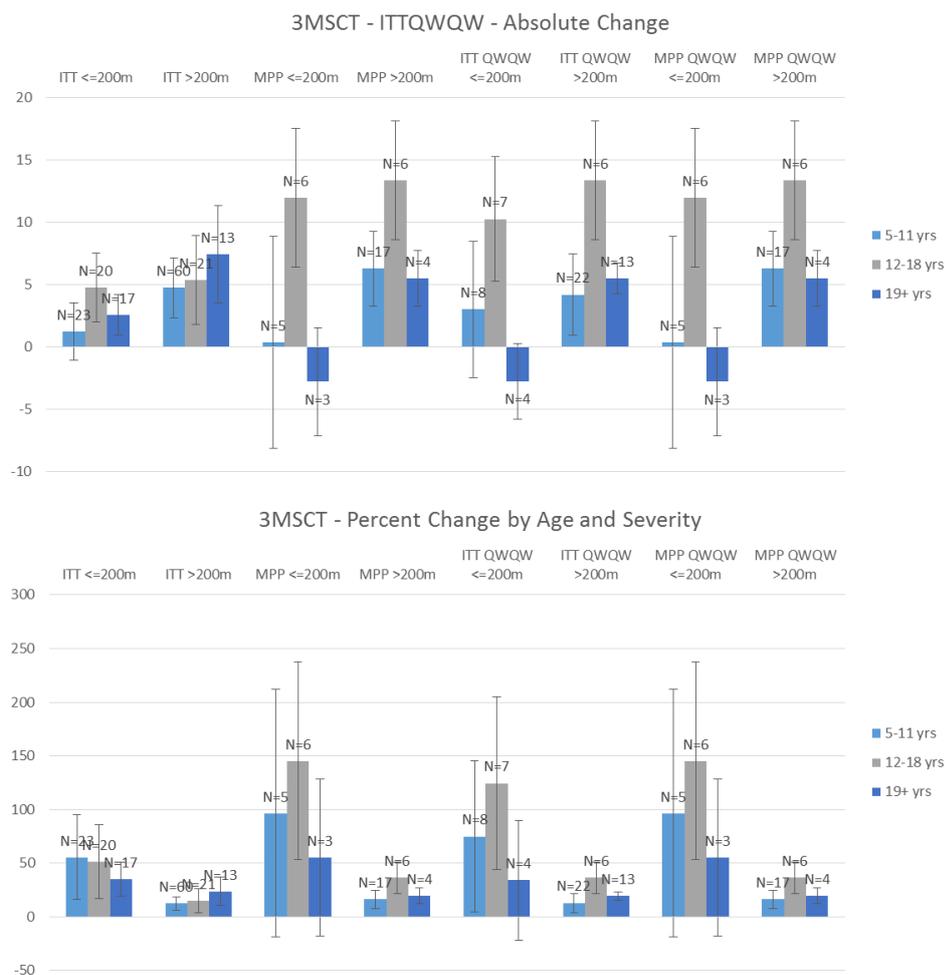
Die Daten zum 6MWT zeigen, dass keine Patientengruppe von der Behandlung mehr profitiert als die anderen Gruppen. In einigen Altersgruppen (12–18 Jahre und ab 19 Jahre) scheinen die Mittelwerte zwar durchgehend höher zu sein als in der jüngsten Altersgruppe, die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe war jedoch gering und daher ist es schwierig zu bestimmen, ob eine Gruppe mehr von der Behandlung profitiert als die anderen. Bemerkenswert ist auch, dass Patienten in der bei Baseline stärker betroffenen Gruppe tendenziell höhere Mittelwerte aufwiesen, was darauf hindeutet, dass diese Patienten einen größeren Nutzen haben als jene, die bereits eine relativ lange Gehstrecke zurücklegen können. Da sich die SDs und SEs zwischen den Gruppen eindeutig überschneiden, ist es schwierig, Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Daten zeigen jedoch, dass alle Patienten potenziell von der Therapie profitieren könnten, da alle Subgruppen positive Mittelwerte aufwiesen.



\*Hinweis: Fehlerbalken stellen +/- Standardfehler dar.

Abbildung 12: Veränderungen im 6MWT gegenüber Baseline (Meter) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population

Ähnlich wie bei den Ergebnissen des 6MWT wurden auch im 3MSCT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Populationen nachgewiesen. Numerisch hatte die Altersgruppe der 12- bis 18-Jährigen stärkere Verbesserungen gegenüber Baseline, unabhängig vom Krankheitsschweregrad. Darüber hinaus weisen die MPP-Gruppen anscheinend numerisch größere Verbesserungen beim 3MSCT auf als die ITT-Population, was wahrscheinlich den Einfluss von chirurgischen Eingriffen und mangelnder Compliance auf die Ergebnisse widerspiegelt.

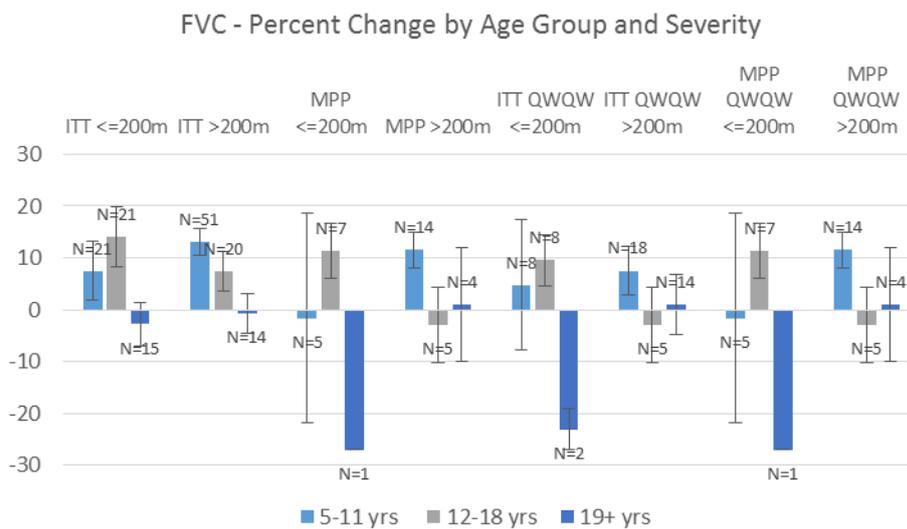
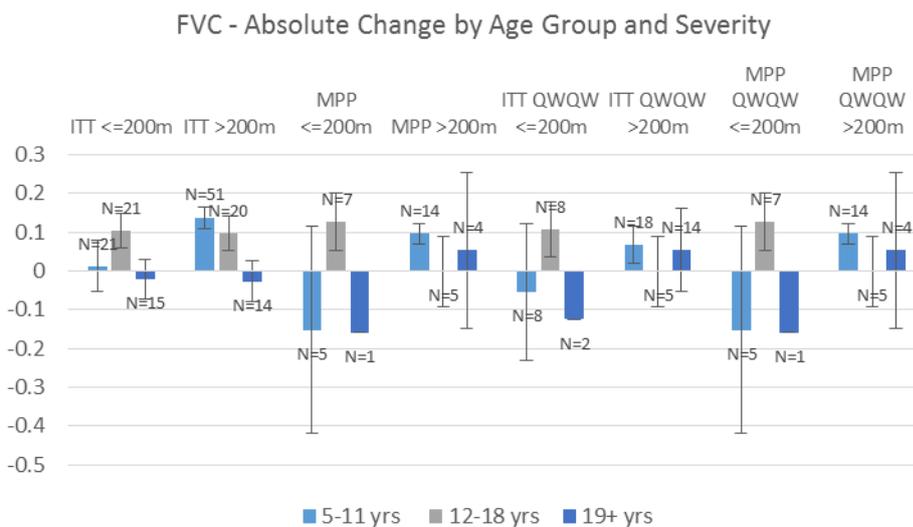


\*Hinweis: Fehlerbalken stellen +/- Standardfehler dar.

Abbildung 13: Veränderungen im 3MSCT gegenüber Baseline (Stufen) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population

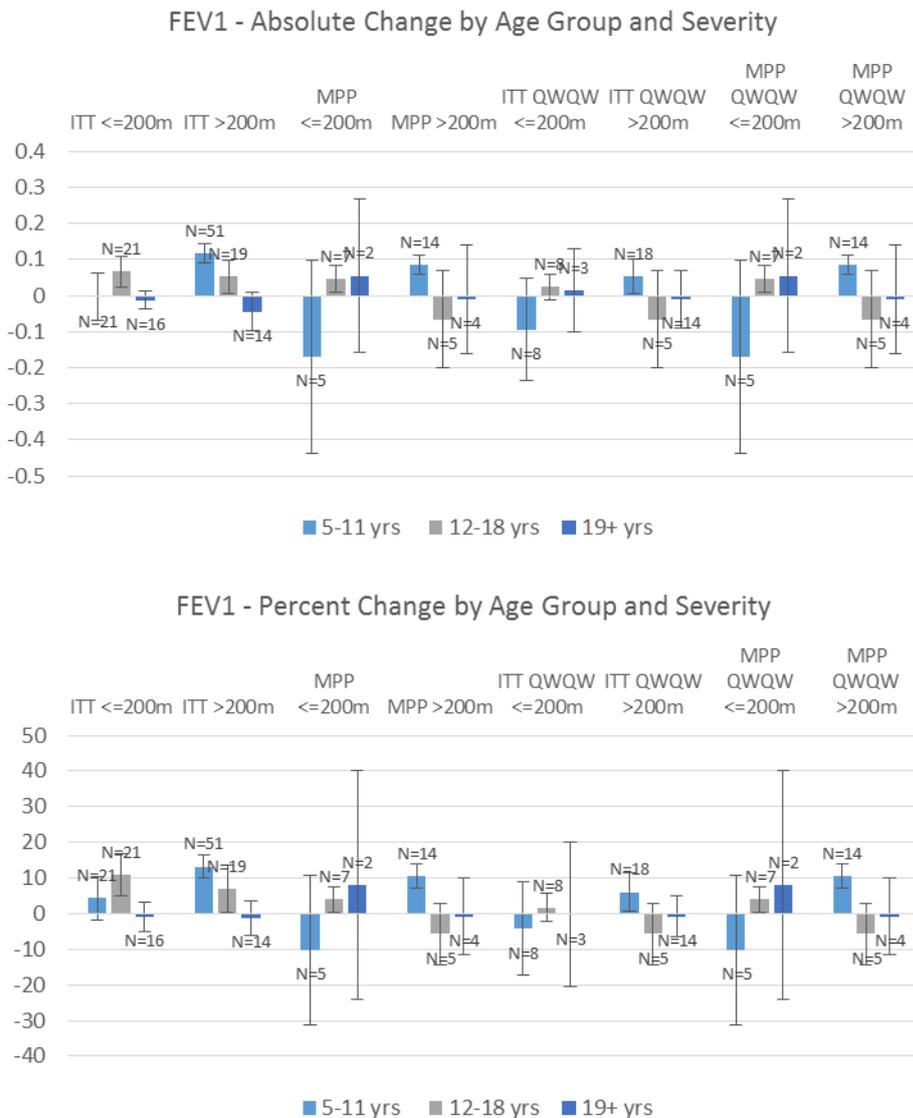
**Lungenfunktion**

Die Ergebnisse der Lungenfunktionstests für FVC, FEV<sub>1</sub> und MVV sind zwischen allen Populationen unterschiedlich, ohne dass sich ein klares Muster abzeichnet. Anzumerken ist jedoch auch, dass bei den meisten dieser Subpopulationen die Populationsgröße sehr gering ist, in der MPP-Gruppe der über 19-Jährigen ist beispielsweise nur ein Patient. Daher ist es schwierig, anhand dieser Daten Schlussfolgerungen zu ziehen, welche Gruppe von der Behandlung am meisten profitieren könnte.



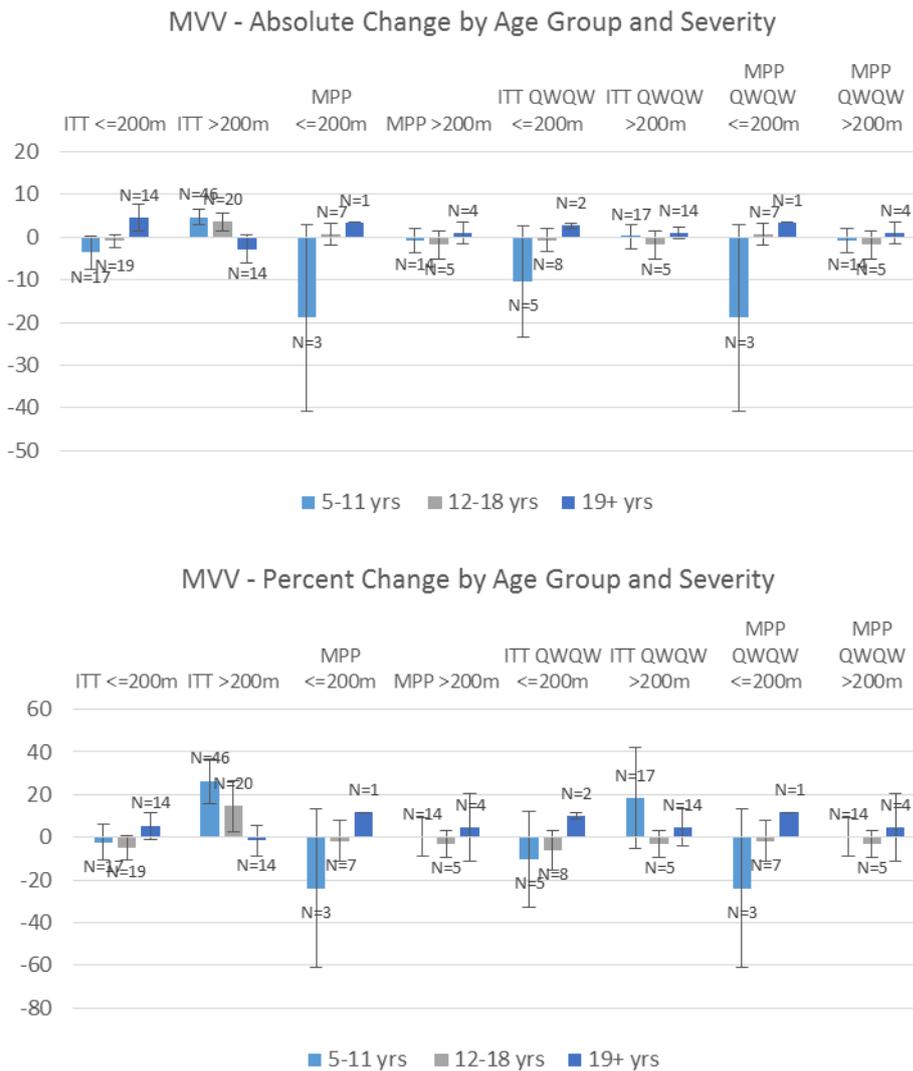
\*Hinweis: Fehlerbalken stellen +/- Standardfehler dar.

Abbildung 14: FVC-Veränderungen gegenüber Baseline (L) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population



\*Hinweis: Fehlerbalken stellen +/- Standardfehler dar.

Abbildung 15: FEV<sub>1</sub>-Veränderungen gegenüber Baseline (L) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population



\*Hinweis: Fehlerbalken stellen +/- Standardfehler dar.

Abbildung 16: MVV-Veränderungen gegenüber Baseline (L/min) nach Altersgruppe, Schweregrad und Population

Tabelle 4-68: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $\leq 200$  m im 6MWT) in der gepoolten ITT-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	23	23	23	23	21	21	21	21	17	17
Veränderung gegenüber Baseline	16,0	12,5	1,2	55,3	0,0	7,5	0,0	4,4	-3,6	-2,3
Standardabweichung	92,0	94,2	11,0	188,9	0,3	26,0	0,3	27,9	15,8	34,1
<b>12–18 Jahre</b>										
N	20	20	20	20	21	21	21	21	19	19
Veränderung gegenüber Baseline	31,5	28,6	4,8	51,1	0,1	14,1	0,1	11,0	-0,9	-4,9
Standardabweichung	90,9	87,0	12,4	154,3	0,2	26,5	0,2	26,9	6,5	24,8
<b><math>\geq 19</math> Jahre</b>										
N	17	17	17	16	15	15	16	16	14	14
Veränderung gegenüber Baseline	35,3	34,5	2,6	35,1	0,0	-2,8	0,0	-0,9	4,6	5,5
Standardabweichung	41,4	45,3	6,8	63,5	0,2	16,1	0,1	15,9	11,8	23,8
ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV <sub>1</sub> : forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe. ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten. MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe.										
Quelle: [67]										

Tabelle 4-69: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad (&gt;200 m im 6MWT) in der gepoolten ITT-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	60	60	60	60	51	51	51	51	46	46
Veränderung gegenüber Baseline	3,4	2,2	4,8	12,3	0,1	13,1	0,1	13,2	4,7	26,4
Standardabweichung	96,4	34,4	18,7	50,0	0,2	18,3	0,2	23,8	11,9	70,7
<b>12–18 Jahre</b>										
N	21	21	21	21	20	20	19	19	20	20
Veränderung gegenüber Baseline	20,7	8,2	5,4	15,1	0,1	7,4	0,1	7,0	3,6	14,8
Standardabweichung	67,4	27,3	16,4	51,3	0,2	17,0	0,2	28,7	9,4	53,5
<b>≥19 Jahre</b>										
N	13	13	13	13	14	14	14	14	14	14
Veränderung gegenüber Baseline	7,5	4,2	7,4	23,5	0,0	-0,7	0,0	-1,3	-2,8	-1,5
Standardabweichung	111,4	43,4	14,0	47,4	0,2	14,6	0,2	18,2	12,4	27,3
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV <sub>1</sub> : forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe. ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten. MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe.										
Quelle: [67]										

Tabelle 4-70: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad (≤200 m im 6MWT) in der gepoolten MPP-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	5	5	5	5	5	5	5	5	3	3
Veränderung gegenüber Baseline	37,5	36,8	0,4	96,4	-0,2	-1,7	-0,2	-10,3	-18,9	-23,9
Standardabweichung	137,7	126,3	19,0	258,3	0,6	45,3	0,6	46,9	37,9	64,4
<b>12–18 Jahre</b>										
N	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
Veränderung gegenüber Baseline	60,9	33,7	12,0	145,2	0,1	11,3	0,0	3,9	0,8	-1,7
Standardabweichung	84,9	65,4	13,6	226,1	0,2	14,1	0,1	9,7	6,7	25,3
<b>≥19 Jahre</b>										
N	3	3	3	3	1	1	2	2	1	1
Veränderung gegenüber Baseline	50,4	61,7	-2,8	55,0	-0,2	-27,1	0,1	8,0	3,4	11,7
Standardabweichung	19,8	16,9	7,5	126,8	0,0	0,0	0,3	45,3	0,0	0,0
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV <sub>1</sub> : forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe. ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten. MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe.										
Quelle: [67]										

Tabelle 4-71: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad (&gt;200 m im 6MWT) in der gepoolten MPP-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	17	17	17	17	14	14	14	14	14	14
Veränderung gegenüber Baseline	26,9	10,2	6,3	16,3	0,1	11,5	0,1	10,6	-0,7	0,1
Standardabweichung	48,5	19,3	12,4	35,1	0,1	12,8	0,1	13,0	10,4	33,0
<b>12–18 Jahre</b>										
N	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5
Veränderung gegenüber Baseline	42,0	17,8	13,4	36,3	0,0	-3,0	-0,1	-5,8	-1,9	-3,2
Standardabweichung	36,8	15,6	11,7	36,4	0,2	16,1	0,3	19,2	7,5	14,0
<b>≥19 Jahre</b>										
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Veränderung gegenüber Baseline	55,7	22,4	5,5	19,3	0,1	1,1	0,0	-0,8	1,0	4,6
Standardabweichung	38,0	14,5	4,5	14,6	0,4	21,9	0,3	21,5	4,9	31,8
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV <sub>1</sub> : forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe. ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten. MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe.										
Quelle: [67]										

Tabelle 4-72: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $\leq 200$  m im 6MWT) in der ITT-QW-QW-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	8	8	8	8	8	8	8	8	5	5
Veränderung gegenüber Baseline	36,3	21,8	3,0	74,8	-0,1	4,8	-0,1	-4,2	-10,4	-10,3
Standardabweichung	113,0	107,5	15,5	199,3	0,5	35,6	0,4	36,8	29,3	49,7
<b>12–18 Jahre</b>										
N	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8
Veränderung gegenüber Baseline	58,6	33,1	10,3	124,5	0,1	9,6	0,0	1,7	-0,7	-5,9
Standardabweichung	77,8	59,7	13,3	213,6	0,2	14,0	0,1	11,0	7,5	26,3
<b><math>\geq 19</math> Jahre</b>										
N	4	4	4	4	2	2	3	3	2	2
Veränderung gegenüber Baseline	44,2	49,7	-2,8	34,2	-0,1	-23,1	0,0	-0,4	2,7	10,2
Standardabweichung	20,4	27,6	6,1	111,6	0,0	5,6	0,2	35,1	1,0	2,2
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; QW: einmal wöchentlich; ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert.</p> <p>MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.</p> <p>MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance &gt;80 % und ohne chirurgische Eingriffe.</p> <p>ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten.</p> <p>MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance &gt;80 % und ohne chirurgische Eingriffe.</p>										
Quelle: [67]										

Tabelle 4-73: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad (>200 m im 6MWT) in der ITT-QW-QW-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	22	22	22	22	18	18	18	18	17	17
Veränderung gegenüber Baseline	12,8	5,6	4,2	12,9	0,1	7,5	0,1	6,0	0,1	18,5
Standardabweichung	90,2	30,7	15,2	41,9	0,2	20,1	0,2	22,6	12,0	96,6
<b>12–18 Jahre</b>										
N	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5
Veränderung gegenüber Baseline	42,0	17,8	13,4	36,3	0,0	-3,0	-0,1	-5,8	-1,9	-3,2
Standardabweichung	36,8	15,6	11,7	36,4	0,2	16,1	0,3	19,2	7,5	14,0
<b>≥19 Jahre</b>										
N	13	13	13	13	14	14	14	14	14	14
Veränderung gegenüber Baseline	55,7	22,4	5,5	19,3	0,1	1,1	0,0	-0,8	1,0	4,6
Standardabweichung	38,0	14,5	4,5	14,6	0,4	21,9	0,3	21,5	4,9	31,8
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV <sub>1</sub> : forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; QW: einmal wöchentlich; ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe. ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten. MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance >80 % und ohne chirurgische Eingriffe.										
Quelle: [67]										

Tabelle 4-74: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad ( $\leq 200$  m im 6MWT) in der MPP-QW-QW-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	5	5	5	5	5	5	5	5	3	3
Veränderung gegenüber Baseline	37,5	36,8	0,4	96,4	-0,2	-1,7	-0,2	-10,3	-18,9	-23,9
Standardabweichung	137,7	126,3	19,0	258,3	0,6	45,3	0,6	46,9	37,9	64,4
<b>12–18 Jahre</b>										
N	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
Veränderung gegenüber Baseline	60,9	33,7	12,0	145,2	0,1	11,3	0,0	3,9	0,8	-1,7
Standardabweichung	84,9	65,4	13,6	226,1	0,2	14,1	0,1	9,7	6,7	25,3
<b><math>\geq 19</math> Jahre</b>										
N	3	3	3	3	1	1	2	2	1	1
Veränderung gegenüber Baseline	50,4	61,7	-2,8	55,0	-0,2	-27,1	0,1	8,0	3,4	11,7
Standardabweichung	19,8	16,9	7,5	126,8	n.a.	n.a.	0,3	45,3	n.a.	n.a.
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; QW: einmal wöchentlich; ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert.</p> <p>MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.</p> <p>MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance &gt;80 % und ohne chirurgische Eingriffe.</p> <p>ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten.</p> <p>MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance &gt;80 % und ohne chirurgische Eingriffe.</p>										
Quelle: [67]										

Tabelle 4-75: Endpunkte nach Altersgruppe und Baseline-Schweregrad (&gt;200 m) in der MPP-QW-QW-Population

Altersgruppe	6MWT		3MSCT		FVC		FEV <sub>1</sub>		MVV	
	Absolute Veränderung (m)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (Stufen)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L)	Prozentuale Veränderung	Absolute Veränderung (L/min)	Prozentuale Veränderung
<b>5–11 Jahre</b>										
N	17	17	17	17	14	14	14	14	14	14
Veränderung gegenüber Baseline	26,9	10,2	6,3	16,3	0,1	11,5	0,1	10,6	-0,7	0,1
Standardabweichung	48,5	19,3	12,4	35,1	0,1	12,8	0,1	13,0	10,4	33,0
<b>12–18 Jahre</b>										
N	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5
Veränderung gegenüber Baseline	42,0	17,8	13,4	36,3	0,0	-3,0	-0,1	-5,8	-1,9	-3,2
Standardabweichung	36,8	15,6	11,7	36,4	0,2	16,1	0,3	19,2	7,5	14,0
<b>≥19 Jahre</b>										
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Veränderung gegenüber Baseline	55,7	22,4	5,5	19,3	0,1	1,1	0,0	-0,8	1,0	4,6
Standardabweichung	38,0	14,5	4,5	14,6	0,4	21,9	0,3	21,5	4,9	31,8
<p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; QW: einmal wöchentlich; ITT: Intention to treat; MPP: Per Protocol, modifiziert.</p> <p>MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.</p> <p>MPP QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden, mit einer Compliance &gt;80 % und ohne chirurgische Eingriffe.</p> <p>ITT gepoolt: Alle Patienten aus der Studie MOR-005, die in Teil 2 einmal wöchentlich 2 mg/kg Elosulfase alfa erhielten.</p> <p>MPP gepoolt: Alle Patienten der ITT-Population der Studie MOR-005 mit einer Compliance &gt;80 % und ohne chirurgische Eingriffe.</p>										
Quelle: [67]										

### **Diskussion der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigen, dass keine Patientengruppe, unabhängig vom Alter oder Krankheitsschweregrad bei Baseline, mehr profitiert als eine andere, was das Konzept untermauert, dass alle Patienten potenziell einen Nutzen durch die Behandlung haben. Die EMA bestätigte, dass es keine Hinweise gibt, dass einige Patientengruppen mehr von der Behandlung mit Elosulfase alfa profitieren als andere: *“The clinical studies with Vimizim have included a wide range of patients of different ages, genders, and racial/ethnic and geographical backgrounds. A review of the results of these studies has not shown any difference in terms of safety or effectiveness of Vimizim based on any of those characteristics.”* [68]. Daher ist es wichtig, den Erfolg anhand des jeweiligen Patienten in enger Zusammenarbeit mit den Patienten, ihren Angehörigen und den behandelnden Ärzten zu bewerten.

#### **4.4.2.2.10 Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen**

Die Grundlage dieser Nutzenbewertung bilden Ergebnisse der 96-wöchigen randomisierten, nicht kontrollierten Verlängerungsstudie MOR-005 (MPP-QW-QW-Population), die mit Daten der Studie MOR-001 (natürlicher Krankheitsverlauf) verglichen wurden. Da es sich um eine randomisierte Studie handelt, entspricht MOR-005 gemäß der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe 1b, während MOR-001 der Evidenzstufe IIb zuzuordnen ist [11]. Die Nutzenbewertung beruhte nur auf patientenrelevanten Endpunkten. Die Daten untermauern die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, deren Grundlage die 24-wöchige randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie MOR-004 bildete.

Die Wirksamkeitsergebnisse zur Ausdauer und respiratorischen Funktion werden für die MPP-QW-QW- und die ITT-QW-QW-Population dargestellt, d. h. für jene Patienten, welche die indizierte Dosis von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) während der gesamten 120-wöchigen Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 erhalten haben. Die Ergebnisse wurden mit denen einer entsprechenden Population aus der Studie MOR-001 verglichen. Die ITT-Population umfasst alle Patienten, welche die indizierte Dosis Elosulfase alfa erhalten haben. Um die Wirkung der Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa auf die Ausdauer beurteilen zu können, umfasste die relevante Population jene Patienten der ITT-Gruppe, die eine akzeptable Compliance von >80 % aufwiesen und sich keinem chirurgischen Eingriff unterzogen haben. Daraus ergibt sich die modifizierte *Per-Protocol*-Population (MPP). Bei 38 von 173 Patienten könnten die Ergebnisse der Ausdauertests durch orthopädische Eingriffe und die anschließende Erholungszeit verfälscht worden sein. Andererseits könnten auch mögliche Verbesserungen, die durch chirurgische Interventionen bedingt sind, zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher wurden diese Patienten aus der MPP-Population ausgeschlossen. Durch den Ausschluss von Patienten, die sich während der Studie einem orthopädischen Eingriff unterziehen, könnten die Ergebnisse verzerrt werden, wenn es sich dabei um Patienten handelt, die stärker von der Erkrankung betroffen sind [14]. Die ITT- und MPP-Population wiesen jedoch ähnliche mittlere Ausgangswerte bezüglich 3MSCT und Keratansulfat im Urin auf und der Mittelwert beim 6MWT war in der MPP-Population niedriger als in der ITT-

Population (201,6 versus 209,5 m). Daher liefert in dieser Studie die Notwendigkeit eines orthopädischen Eingriffs anscheinend keinen Hinweis auf den Schweregrad der Ausdauer einschränkung oder den Keratansulfat-Spiegel im Urin.

Ergebnisse bezüglich der Sicherheit werden für alle Patienten vorgelegt, die während der Studie mindestens eine Dosis Elosulfase alfa erhalten haben, unabhängig vom Dosierungsschema (Sicherheitspopulation).

Es wurde keine Placebogruppe aufgenommen, da invasive wöchentliche Infusionen ohne eine Therapie für die Dauer dieser Langzeit-Verlängerungsstudie als unethisch erachtet wurden [14]. Da es keine Placebogruppe gab, konnte die Wirksamkeit der Behandlung nicht direkt beurteilt werden. Es wurden jedoch Daten von nicht behandelten Patienten aus einer Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (MOR-001) verwendet, um die Ergebnisse dieser Studie im Kontext einer fortschreitenden Erkrankung zu betrachten. Die Haupteinschränkungen dieser Vergleiche waren die immer geringere Anzahl an Beobachtungen, die zu späteren Zeitpunkten der Studie MOR-001 für die Analyse zur Verfügung standen, sowie die potenziellen Unterschiede zwischen den Populationen und dem Studienablauf von MOR-004/005 und MOR-001. Bemerkenswert ist auch, dass einige Patienten aus der Studie MOR-001 (die genaue Zahl geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor) anschließend in die Studien MOR-004/005 aufgenommen wurden und daher Daten für beide Populationen liefern [14].

Um die für den Vergleich zu verwendende nicht behandelte Population zu bestimmen, wurden die Patienten aus der Studie MOR-001 möglichst nach den Ein- und Ausschlusskriterien von MOR-004/005 beurteilt [14]. Bei der MPP-Population waren Patienten ausgeschlossen, die keine ausreichende Compliance zeigten (also mindestens 20 % der Infusionen nicht erhalten hatten), da Patienten der Studie MOR-001 jedoch nicht behandelt wurden, konnten diese Kriterien nicht angewendet werden. Letztendlich ergab ein Vergleich der MPP-Population von MOR-001 in Jahr 2 und der Ausgangsdaten der MPP-Population ähnliche Ausdauerergebnisse, in Jahr 2 wurde jedoch in der MPP-Population von MOR-001 ein etwas höherer Keratansulfat-Spiegel im Urin gemessen.

Nach 24 Wochen der Studie MOR-004 ergab ein Vergleich mit Placebo signifikante Verbesserungen des primären Wirksamkeitsparameters, also der Gehstrecke im 6MWT, bei wöchentlicher Infusion von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg). Verglichen mit Placebo nahm die Gehstrecke beim 6MWT um 22,5 m zu ( $p = 0,017$ ). Bei zweiwöchentlicher Verabreichung von Elosulfase alfa wurde kein Effekt beobachtet. Darüber hinaus wurden in der Studie statistisch nicht signifikante Verbesserungen (im Vergleich zu Placebo) beim 3MSCT und den Lungenfunktionstests festgestellt.

In der Studie MOR-005 führte die einmal wöchentliche Behandlung mit Elosulfase alfa 2 mg/kg zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Ausdauer im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf, was anhand einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung beim 6MWT und 3MSCT nachgewiesen wurde. Die respiratorische Funktion

hatte sich nach 120 Wochen in der gepoolten Population ebenfalls signifikant gebessert (bestimmt anhand von FVC, FEV<sub>1</sub> und MVV). Im Vergleich zu nicht behandelten Patienten, deren Zustand sich im Allgemeinen über zwei Jahre verschlechterte oder gleich blieb, waren signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Betreuungsbedarf bei Alltagsaktivitäten sowie in den anderen untersuchten Domänen Selbstständigkeit und Mobilität des MPS HAQ zu verzeichnen. Im Vergleich zur nicht behandelten Population gaben die Patienten auch an, dass sie weniger von ihrem Rollstuhl abhängig seien. Darüber hinaus zeigte der Pearson-Korrelationstest, dass zwischen den Ergebnissen des MPS HAQ und den klinischen Endpunkten eine signifikante Korrelation bestand, was darauf hindeutet, dass Verbesserungen der Ausdauer und Lungenfunktion die Lebensqualität deutlich erhöhen können.

### **Ausdauer (6MWT und 3MSCT)**

Ausdauer tests gelten als bedeutender, klinisch relevanter Indikator funktionaler Einschränkungen bei chronischen Erkrankungen, die durch fortschreitende Behinderung mit Beeinträchtigung des Bewegungsapparates, der Muskulatur und des kardiorespiratorischen Systems charakterisiert sind [4]. Beeinträchtigungen der körperlichen Ausdauer lassen sich im 6MWT und im 3MSCT quantifizieren [29, 4]. Der 6MWT wird - entsprechend der American Thoracic Society (ATS) Guidelines - zur Überprüfung der Ausdauer bei MPS IVA-Patienten empfohlen um den funktionellen Status des kardiovaskulären, pulmonalen und muskuloskelettalen Systems sowie bestimmter Komponenten des Nervensystems zu evaluieren [29, 20]. Der 3MSCT ist ein zusätzlicher Indikator für die Leistung des kardiovaskulären, pulmonalen und/oder muskuloskelettalen Systems bei einer Aktivität. MPS IVA-Patienten zeigen unabhängig von der Altersgruppe Einschränkungen der Ausdauer im 6MWT und 3MSCT. Die durchschnittliche Gehstrecke bei unbehandelten Patienten mit MPS IVA im 6MWT beträgt 212,6 m (SD ± 152,2) und ist signifikant reduziert im Vergleich zur unteren durchschnittlichen Gehstrecke von 470-664 m bei gesunden 4-16-jährigen und 500-580 m bei gesunden Erwachsenen [4]. Die durchschnittliche Rate von 30,0 Stufen/min (SD ± 24,0) im 3MSCT ist bei MPS IVA-Patienten ebenfalls signifikant reduziert, vergleicht man sie mit der durchschnittlichen Rate von 50 Stufen/min (SD ± 29,5) bei Patienten mit MPS VI [61].

Bezüglich des 6MWT verbesserte sich bei Patienten unter der Behandlung mit Elosulfase alfa (MPP QW-QW) über zwei Jahre die Gehstrecke um 39,9 m (SE 10,1 m) gegenüber dem Ausgangswert von 208,8 m. Dies stellt eine durchschnittliche prozentuale Verbesserung um 22,2 % dar. Bei nicht behandelten Patienten aus der Studie MOR-001 kam es zu einer Verschlechterung um 19,3 m (SE 17,5 m) gegenüber 201,6 m bei Baseline, was einer Verringerung von 6,9 % entspricht. Der Unterschied erwies sich bei der ANCOVA als statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ). Für die ITT-QW-QW-Population betrug die Veränderung 32,0 m (SE 11,3 m) gegenüber dem Ausgangswert von 210,9 m (18,2 %) für Elosulfase alfa im Vergleich zu einer Verschlechterung um 15,6 m (SE 11,9 m) gegenüber 206,7 m bei Baseline (-7,2 %). Die LS-Mittelwertdifferenzen erwiesen sich bei der ANCOVA als statistisch signifikant ( $p = 0,0029$ ).

Patienten, die während des 6MWT eine Gehhilfe (Krücken, Rollator/Gehgestell oder Krückstock/Spazierstock) benutzen, begannen zwar die Verlängerungsstudie mit höheren mittleren Verbesserungen der 6MWT-Gehstrecken als Patienten ohne Gehhilfe, in beiden Gruppen blieben jedoch die anfänglichen Verbesserungen erhalten. In ähnlicher Weise zeigten Patienten mit deutlich eingeschränkter Ausdauer bei Baseline ( $\leq 200$  m im 6MWT) zu Beginn der Verlängerungsstudie höhere mittlere Verbesserungen beim 6MWT. Das Alter wurde ebenfalls beurteilt und es wurde kein eindeutiger Einfluss auf das Ergebnis beim 6MWT ermittelt.

Bei einer so schwerwiegenden Erkrankung wie MPS IVA können selbst minimale Veränderungen klinisch bedeutsam sein. Ein signifikanter Unterschied zwischen der durchgehenden wöchentlichen Behandlung mit Elosulfase alfa (QW-QW, MPP und ITT) und der entsprechenden nicht behandelten Gruppe aus der Studie MOR-001 kann angesichts der schwerwiegenden Symptome der Erkrankung *per se* als bedeutsamer Zusatznutzen bewertet werden. Im Falle einer chronischen Erkrankung, die durch fortschreitende Behinderung, oft durch Immobilität und Verlust funktioneller Fähigkeiten, gekennzeichnet ist, ist eine Verbesserung der Gehstrecke für den Patienten relevant [4]. Der CHMP stufte die bei Patienten der Studie MOR-004 unter Elosulfase alfa (einmal wöchentlich) beobachtete Verbesserung der Gehstrecke als statistisch signifikanten und klinisch relevanten Therapieeffekt ein [41]. Bei MPS IVA-Patienten führt eine verminderte Mobilität und Ausdauer zu einer reduzierten Lebensqualität und Motivation [28]. Bei Patienten mit stark eingeschränkten Organfunktionen, wie sie bei MPS vorkommen, sind selbst geringe Verbesserungen der Gehstrecke klinisch relevant und spiegeln die Fähigkeiten der Patienten zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten wider [20].

Für MPS IVA-Patienten wurde zwar noch keine MID für das Ergebnis beim 6MWT identifiziert, in der Publikation zur pivotalen Studie wurde jedoch festgestellt, dass das unter Elosulfase alfa beobachtete Ausmaß der Verbesserung in das Spektrum der MIDs fällt, die für andere Krankheiten beim 6MWT ermittelt wurden. Die publizierten MID-Werte im 6MWT beziehen sich auf andere Krankheitsbilder und in den meisten Fällen auf Patienten deren Ausgangsgehstrecke im 6MWT deutlich besser war (üblicherweise  $>350$  m) [69] als in der pivotalen Studie MOR-004/005 oder in anderen Studien bei MPS IVA-Patienten. Dennoch sollte man schlussfolgern, dass bei Patienten mit einer besseren Gehfähigkeit als MPS IVA-Patienten selbst moderate Veränderungen der Gehstrecke zwischen 24 und 54 m zu einer für die Patienten spürbaren Verbesserung führen [69]. In einer Reihe von Studien waren bereits kleine Änderungen von 5 bis 10 % für die Patienten wahrnehmbar [69]. Gemäß einer Studie an Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie schwankt die MID in Abhängigkeit von der Gehstrecke bei Baseline [70], wie dies auch von der Delphi-Expertengruppe im Fall von MPS IVA vermutet wurde. Bei kürzeren Gehstrecken war selbst eine Veränderung von lediglich 5,6 m für die Patienten relevant, wohingegen Patienten, die längere Strecken zurücklegen konnten, erst bei einer Erhöhung um 45,9 m eine Veränderung bemerkten [26]. Es ist jedoch anzumerken, dass es sich bei den Teilnehmern der Studie von Henricson et al. (2013) [26] um Jungen im Alter von 4 bis 12 Jahren handelte. Bei Duchenne-Patienten zwischen 5 und 20 Jahren (Gehstrecke 358 m) betrug die auf zwei statistischen Methoden (33) beruhende MID

für das Ergebnis beim 6MWT 28,5 m bzw. 31,7 m (8,0 %/8,9 % des durchschnittlichen Ausgangswerts). Es ist allgemein bekannt, dass bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie die Skelettdysplasie im Gegensatz zu MPS IVA-Patienten kaum eine Rolle spielt. Unglücklicherweise konnte keine MID für andere Krankheiten identifiziert werden, bei denen eine Skelettdysplasie vorherrschend ist. Im systematischen Übersichtsartikel von Schrover et al. wurde für MPS IVA eine relativ gemessene mittlere MID für den 6MWT von 7 % (Bereich 3–15 %) ermittelt [13]. Der mittlere Unterschied (MPP QW-QW) in der Gehstrecke von 22,9 % im Vergleich zur Baseline und 29,8 % gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf kann daher als klinisch relevant erachtet werden. Da dieses Kontinuum auf jeden Fall klinisch relevante Verbesserungen enthält, wurde für den Wirksamkeitsendpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen nachgewiesen.

Bezüglich der Ergebnisse beim 3MSCT, die während der 24-wöchigen Studie MOR-004 nicht signifikant waren, wurde im Rahmen der Langzeitstudie MOR-005 in Jahr 1 und 2 statistische Signifikanz in den ITT- und MPP-Populationen im Vergleich zur entsprechenden Untergruppe in MOR-001 erreicht ( $p \leq 0,05$ ). Nach 120 Wochen verbesserte sich bei Patienten unter der Behandlung mit Elosulfase alfa (MPP QW-QW) die Ausdauer um 6,7 Stufen/min gegenüber dem Ausgangswert von 31,3 Stufen/min (51,0 %), bei nicht behandelten Patienten hingegen kam es zu einer Verschlechterung um 0,1 Stufen/min gegenüber 32,2 Stufen/min bei Baseline (15,3 %). Durch die ANCOVA wurde die statistische Signifikanz dieses Unterschieds belegt ( $p = 0,0236$ ).

Der 3MSCT wurde in Studien bei MPS-Patienten (MPS I und VI) eingesetzt und wird als robustes Instrument eingeschätzt, um die Ausdauer unter Therapie mit ERTs zu erfassen [29, 32]. Beim 3MSCT handelt es sich allerdings nicht um einen standardisierten Test [29]. Der 3MSCT wird bei MPS-Patienten routinemäßig zur Therapiekontrolle oder Überwachung des Krankheitsverlaufs eingesetzt und stellt somit ein Standardinstrument in der klinischen Praxis dar. Der Test wird als patientenrelevant eingestuft, da die Mobilität bei einer mit fortschreitender Behinderung assoziierten Erkrankung für die Patienten von unmittelbarer Bedeutung ist. Eine langsamer fortschreitende Verschlechterung der Mobilität unter der Behandlung kann sich sowohl auf die Unabhängigkeit als auch die Lebensqualität der Patienten positiv auswirken [42]. Selbst eine geringe Zunahme der Ausdauer unter der Behandlung mit Elosulfase alfa kann für MPS IVA-Patienten im Alltag sicherlich relevant sein, etwa bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten (Körperpflege) oder beim Überqueren einer Straße. Zwischen den klinischen Endpunkten 6MWT und 3MSCT und den vom Patienten berichteten Ergebnissen hinsichtlich der Lebensqualität wurde eine signifikante Korrelation festgestellt [42]. Die Ergebnisse eines von MPS IVA-Patienten ausgefüllten Fragebogens deuten darauf hin, dass die Lebensqualität hauptsächlich von der Fähigkeit des Patienten abhängt, unabhängig mobil zu bleiben, und dass selbst leichte Verbesserungen hinsichtlich der Mobilität die Lebensqualität deutlich erhöhen [52].

Die MID beim 3MSCT für MPS IVA-Patienten ist zwar nicht formal festgelegt, eine Delphi-Expertengruppe empfahl jedoch, dass bei diesen Patienten ein Unterschied von 20 % als klinisch bedeutsam zu erachten sei [19]. Der Unterschied von 35,7 % im Vergleich zum

natürlichen Krankheitsverlauf kann daher als klinisch relevant angesehen werden. Der allmähliche Verlauf der Verbesserung beim 3MSCT im Vergleich zur Verbesserung beim 6MWT ist bemerkenswert und könnte darauf hindeuten, dass bei MPS IVA-Patienten der 3MSCT weniger sensitiv für kurzfristige Behandlungseffekte ist als der 6MWT [14]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Treppensteigen für MPS IVA-Patienten eine größere Herausforderung darstellt als das Gehen beim 6MWT. Gründe dafür sind der extreme Kleinwuchs und die Auswirkungen der Erkrankung an Knöcheln, Knien und Hüften sowie an den oberen Gliedmaßen, die das Treppensteigen durch Festhalten am Geländer erleichtern. Aus den Ergebnissen des 3MSCT schlussfolgernd, wurde für die Behandlung mit Elosulfase alfa ein beträchtlicher Zusatznutzen nachgewiesen.

### **Respiratorische Funktion (MVV, FEV<sub>1</sub>, FVC)**

Hinsichtlich der respiratorischen Funktion weisen MPS IVA Patienten im unbehandelten Verlauf der Erkrankung ein verringertes Lungenvolumen mit einer durchschnittlichen Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) von 1,2 L (SD ± 0,9) und einem Atemgrenzwert (MVV) von 34,8 L/min (SD ± 25,5) auf. Die Einschränkung des Atemgrenzwertes zeigt nicht nur ein reduziertes Lungenvolumen an, sondern deutet auch auf Dyspnoe hin. Verschlechterungen der Ausdauer-Messwerte korrelieren mit der respiratorischen Funktion und dem Schweregrad der Erkrankung. Ein signifikanter Teil der Morbidität und Mortalität bei MPS IVA-Patienten ist auf das respiratorische System zurückzuführen [5].

Bezüglich der respiratorischen Funktion zeigten Patienten nach 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa (2 mg/kg einmal wöchentlich) aus der Studie MOR-005 (MPP QW-QW) keine statistisch signifikanten Unterschiede zu unbehandelten Patienten bezüglich FVC, FEV<sub>1</sub> und MVV (p = 0,55, 0,16 bzw. 0,85). Der Vergleich der ITT-Populationen war ebenfalls nicht signifikant.

Eine von Hendriksz et al. durchgeführte Analyse der gepoolten MPP- und ITT-Populationen ergab eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktionswerte für behandelte Patienten (unabhängig von ihrer Dosis in den Studien MOR-004/005) im Vergleich zu nicht behandelten Patienten aus der Studie MOR-001 (p < 0,05) [15]. Die gepoolte Analyse wurde vorgenommen aufgrund der variablen Zeitpunkte der wöchentlichen Dosierung (Woche 36–96) bei Patienten, die zunächst alle zwei Wochen eine Dosis erhalten hatten, sowie aufgrund der geringen Stichprobengrößen und unausgewogenen Stratifizierung der Gruppen, die von Placebo auf einmal wöchentlich oder alle zwei Wochen umgestellt wurden, und auch aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse. Die Daten der QW-QW-Population sind zwar am repräsentativsten, um Schlussfolgerungen zur tatsächlichen Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu ziehen, die Analyse der gepoolten Population könnte jedoch Informationen bezüglich der Patientenendpunkte unter Alltagsbedingungen beisteuern.

Der Unterschied in der Signifikanz der Ergebnisse zwischen den beiden Populationen (gepoolt signifikant gegenüber QW-QW nicht signifikant) könnte dadurch bedingt sein, dass die Fallzahl in der gepoolten Population von MOR-005 (N~111) deutlich höher war, als die Fallzahl in der QW-QW Population (N~46). Somit konnten durch die höhere Power auch kleinere

Unterschiede statistische Signifikanz erreichen. Zudem könnte die hohe Variabilität der Lungenfunktionsparameter bei einer geringeren Fallzahl eher dazu beigetragen haben, dass Unterschiede nicht detektiert werden.

Die Ergebnisse der gepoolten deuten darauf hin, dass die Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa mit einer nachhaltigen und langfristigen Verbesserung der respiratorischen Funktion assoziiert ist. Unter Berücksichtigung der Progredienz von MPS IVA, die mit zunehmendem Alter zu einer Verschlechterung der respiratorischen Funktion führt, ist die über einen 2-Jahres-Zeitraum beobachtete Verbesserung der respiratorischen Funktion bemerkenswert [2, 18]. Die im gleichen Zeitraum bei nicht behandelten Patienten beobachtete Verschlechterung unterstreicht die Bedeutung der in dieser Studie festgestellten Verbesserungen. Angesichts der Morbidität und Mortalität, die mit einer verschlechterten respiratorischen Funktion bei MPS IVA verbunden sind [5], haben die hier berichteten Verbesserungen eine besondere Bedeutung [15].

Die bei der Studienpopulation von MOR-005 festgestellte Verbesserung der respiratorischen Funktion lässt sich direkt oder indirekt mehreren mechanischen, physiologischen und/oder anatomischen Faktoren zuschreiben. Da das Lungenvolumen von der Körpergröße abhängt, könnte bei jüngeren Patienten das Wachstum eine wichtige Rolle spielen. Die geringen Verbesserungen der FVC und des FEV<sub>1</sub>, die über 2 Jahre bei nicht behandelten Patienten ≤14 Jahren aus der Studie MOR-001 festgestellt wurden, sind wahrscheinlich größtenteils durch das Wachstum bedingt. Verbesserungen der FVC gehen bei diesen Patienten mit einer Zunahme der Körpergröße einher. Die Zunahmen von FVC und FEV<sub>1</sub> fielen bei behandelten Patienten größer aus als bei nicht behandelten. Ursächlich dafür könnte zum Teil die ERT-induzierte Wachstumsbeschleunigung sein, da behandelte Patienten über 2 Jahre eine Zunahme der Körpergröße um 5,1 cm zeigten, im Vergleich zu nur 2,8 cm bei nicht behandelten Patienten [15]. Bei älteren Patienten war das Wachstum stark begrenzt (+1,3 cm unter Behandlung vs. -0,0 cm bei nicht behandelten Patienten), was nahelegt, dass die Verbesserung der respiratorischen Funktion durch Enzyersatztherapie höchstwahrscheinlich durch andere Mechanismen vermittelt wird, beispielsweise eine verringerte Obstruktion der oberen Luftwege, verbesserte Compliance der Brustwand, erhöhte Stärke der Atemmuskulatur und/oder bessere Beweglichkeit des Diaphragmas aufgrund einer Verringerung der Lebergröße sowie eine geringere GAG-Ablagerung im Gewebe [61, 15]. Neben dem Wachstum haben diese Mechanismen möglicherweise ebenfalls zur Verbesserung der respiratorischen Funktion bei jüngeren Patienten beigetragen [15].

Eine beeinträchtigte respiratorische Funktion ist eine der Hauptursachen der Morbidität und Mortalität bei MPS IVA-Patienten [5]. Die derzeit vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die über einen Zeitraum von 2 Jahren bei MPS IVA auftretende natürliche Progression der respiratorischen Dysfunktion durch eine Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa verlangsamt und teilweise umgekehrt werden kann. Erfahrungen und Daten von MPS VI unterstützen die These, dass die Langzeitbehandlung mit einer Enzyersatztherapie zu einer langfristigen Verbesserung der Lungenfunktion und der Mortalität führt [60]. MPS VI weist viele Parallelen zu MPS IVA auf. So ist MPS VI ebenfalls eine lysosomale Speicherkrankheit, die sich in

schweren kardio-pulmonalen Dysfunktionen, sowie skelettalen Dysplasien manifestiert. Der Enzymmangel führt bei beiden Krankheiten zu Kleinwuchs, Trübung der Cornea und zu früher Sterblichkeit bedingt durch Versagen der Lungenfunktion. Die Behandlung der MPS VI erfolgt durch eine Enzyersatztherapie mit Galsulfase (Naglazyme®). Galsulfase ist seit über 10 Jahren für die Behandlung der MPS VI zugelassen und es liegen Langzeitdaten aus Studien vor. Nach 10 Jahren zeigten sich bei MPS VI Patienten signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion und eine deutlich reduzierte Sterblichkeit [60]. Patienten unter 13 Jahren zeigten eine 68% Verbesserung im FVC und eine 55% Verbesserung im FEV<sub>1</sub> unter anderem bedingt durch ein gesteigertes Wachstum. Patienten über 13 Jahren (bei Baseline) hatten eine Verbesserung um 12,8% in der Lungenfunktion. Diese Verbesserungen haben zu einer geringeren Sterblichkeit beigetragen (16,5% bei behandelten Patienten vs. 50% bei unbehandelten Patienten). MPS VI dient, obwohl es Unterschiede zu MPS IVA gibt, als bestes Analogbeispiel für die Langzeiteffekte der Enzyersatztherapie. Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen ist zu erwarten, dass für die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa über die Zeit für MPS IVA Patienten ähnliche Effekte auf die Lungenfunktion und Mortalität zu erwarten sind.

Bei jüngeren Patienten könnte die Enzyersatztherapie-induzierte Wachstumsbeschleunigung beträchtlich zu diesem Effekt beitragen, bei älteren Patienten spielen wahrscheinlich auch andere Mechanismen, die mit einer verminderten GAG-Ablagerung verbunden sind, eine Rolle. Mit der Zeit könnten diese Verbesserungen der respiratorischen Funktion bei MPS IVA-Patienten zu einer geringeren Morbidität und Mortalität führen. Dieser Befund ist potenziell von hoher klinischer Relevanz, die Größe des Effektes kann jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht eingeschätzt werden.

### **Alltagsaktivitäten (MPS HAQ, Rollstuhlnutzung)**

Analysen der Lebensqualität mittels des EQ-5D-5L-Fragebogens zeigen, dass im unbehandelten Zustand der MPS IVA sowohl bei Kindern als auch erwachsenen Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität am meisten in den Bereichen Mobilität, Selbstversorgung und Alltagsaktivitäten beeinträchtigt ist. Aktive und mobile Patienten hatten ein deutlich besseres Ergebnis in Bezug auf die Lebensqualität als weniger mobile Patienten [16].

Beim MPS HAQ wurden den Patienten oder ihren Betreuern Fragen zu drei Domänen vorgelegt: Eigenständigkeit (Essen/Trinken, Mobilität, Ankleiden, Baden usw.), Betreuungsbedarf (Grad der benötigten Hilfestellung beim Essen, Baden, Ankleiden usw.) und Mobilität. Der Bereich des Gesamtscores für eine Domäne erstreckte sich von 13 (unabhängig) bis 52 (vollständig auf Hilfe angewiesen).

Die nach 24 Wochen durchgeführte Analyse des MPS HAQ zur Funktionsfähigkeit des Patienten bei Alltagsaktivitäten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe, in Hinblick auf „Mobilität“ und „Betreuungsbedarf“ waren jedoch positive Trends erkennbar. Außerdem nahm die Zahl der Patienten, die in Woche 24 einen Rollstuhl benutzten, in der Placebogruppe um fünf Patienten zu, während die Anzahl in den Vimizim-Gruppen konstant blieb.

Nach 120 Wochen zeigten alle Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden (MPP gepoolt und QW-QW), im Vergleich zur Baseline signifikante Verbesserungen in allen drei Domänen. Nicht behandelte Patienten gaben keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Studienbeginn an. Beim Vergleich der behandelten (MPP QW-QW und gepoolt) und nicht behandelten Patienten ergaben sich für alle drei Domänen signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ).

Einschränkungen in der Mobilität werden durch den Einsatz von Rollstühlen und Gehhilfen in allen Altersgruppen deutlich. Insgesamt benutzen 25% der Kinder und 30% der Erwachsenen mit MPS IVA Gehhilfen; 44% der Kinder und 85,2% der Erwachsenen benötigen einen Rollstuhl. Der Gebrauch eines Rollstuhls steigt dabei mit zunehmendem Alter: 13% der kindlichen Rollstuhlbenutzer benutzen diesen ständig und 88% nur bei Bedarf; dagegen setzen 39% der erwachsenen Rollstuhlbenutzer diesen ständig ein und 61% nur bei Bedarf [16].

Während die Angaben zur Lebensqualität bei erwachsenen Patienten ohne Rollstuhl relativ hohe Nutzwerte erreichen (EQ-5D-5L: 0,846), sinken diese signifikant, wenn die Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind (EQ-5D-5L: 0,057) [16].

Ein Vergleich der Ergebnisse der Studie MOR-005 aus Woche 120 mit den Studienergebnissen von MOR-001 (nach zwei Jahren) zeigt, dass die Behandlung von MPS IVA mit Elosulfase alfa das Ausmaß der Krankheitsprogression und die Rollstuhlabhängigkeit vermindert. Nach 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa gaben in der Studie MOR-005 18,5% der Patienten an, dass sie weniger stark von ihrem Rollstuhl abhängig seien, im Vergleich zu 5,7% der Patienten der nicht-behandelten Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 3,24 [95% KI 0,68; 15,44],  $p=0,2233$ ). Diese Zunahme war definiert als ein Übergang von keiner oder der gelegentlichen Nutzung eines Rollstuhls zu Studienbeginn zum gelegentlichen oder ständigen Rollstuhlgebrauch am Ende des Studienzeitraums. Nur 16,7 % der mit Elosulfase alfa behandelten Patienten in der Studie MOR-005 berichteten über eine vermehrte Nutzung eines Rollstuhls im Vergleich zu 22,4 % in der nicht behandelten historischen Kontrollgruppe über einen vergleichbaren Zeitraum (Relatives Risiko: 0,74 [95% KI 0,34, 1,61],  $p=0,4494$ ). Diese Verringerung war definiert als ein Übergang von der ständigen oder gelegentliche Nutzung eines Rollstuhls zu Studienbeginn zum gelegentlichen oder keinem Rollstuhlgebrauch am Ende des Studienzeitraums.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Elosulfase alfa die Progression der Erkrankung vermindert und dass sich Verbesserungen der Ausdauer in einer geringeren Rollstuhlabhängigkeit und damit einer besseren Lebensqualität und größeren Unabhängigkeit niederschlagen. Diese These wird durch Real-World-Daten aus dem Behandlungsalltag mit Elosulfase alfa in England gestützt [71]. Dort zeigte sich nach einem Jahr eine Verbesserung in der Lebensqualität, gemessen durch (EQ-5D-5L und MPS HAQ), einem Depressionsscore, und einer Schmerzskala. In England ist Elosulfase alfa unter bestimmten Bedingungen erstattungsfähig: Die Patienten werden regelmäßig hinsichtlich 5 Kriterien bewertet, die durch Patientenfragebögen erfasst werden. Im Schnitt wurden die Patienten über 6 Jahre [SD 1,36 Jahre]  $n=35$  mit der Enzymersatztherapie behandelt [71]. Im EQ-5D-5L zeigten 67% der Patienten stabile Werte, 21% verbesserten sich und 12% verschlechterten sich. Der

Betreuungsbedarf (MPS HAQ) blieb bei 91% der Patienten stabil, verbesserte sich bei 6% und verschlechterte sich bei 3%. Die Schmerzen gingen bei 63% der Patienten zurück, blieben bei 34% der Patienten gleich und verschlechterten sich bei 3% der Patienten. Insgesamt zeigten die Patientenfragebögen, dass die Behandlung bei 33 der 35 Patienten deutliche Vorteile zeigte.

In der Gesamtschau zeigen die Daten aus der Langzeitbehandlung, dass Elosulfase alfa zu einer Verbesserung des Betreuungsbedarfs, der Selbstständigkeit und der Mobilität führt, die langfristig zu einer verminderten Rollstuhlnutzung und somit zu einer verbesserten Lebensqualität führt. Der Zusatznutzen von Elosulfase alfa wird im Hinblick auf die Lebensqualität als beträchtlich eingestuft.

### **Sicherheit (UE, SUE)**

Bei der Bewertung von UEs ist zu berücksichtigen, dass für die Behandlung von MPS IVA bislang keine geeignete Vergleichstherapie zugelassen ist. Ein Zusatznutzen im Sinne einer Vermeidung von nicht schwerwiegenden bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen kann daher für Elosulfase alfa nicht belegt werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass Elosulfase alfa nur unter streng kontrollierten klinischen Bedingungen und unter enger Beobachtung des Patienten verabreicht wird.

Bei der Sicherheitsbeurteilung über 224 Wochen erwies sich Elosulfase alfa als gut verträglich. Es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale identifiziert. Die in der pivotalen Studie MOR-004 und in der Verlängerungsstudie MOR-005 ermittelten Sicherheitsprofile waren vergleichbar. Die häufigsten UEs (Fieber, Erbrechen und Kopfschmerzen) waren gleichzeitig auch die häufigsten IARs. SUEs entsprachen oft Begleiterkrankungen der MPS IVA oder es handelte sich dabei um bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. UEs in Form einer Überempfindlichkeitsreaktion traten überwiegend in Zusammenhang mit Infusionen auf, entsprachen den für ERTs bekannten Reaktionen und waren gut behandelbar. Die meisten IARs wurden von den Patienten entweder ohne Änderung der Infusionsrate toleriert oder durch Unterbrechung bzw. Abbruch der Infusion bei dieser Visite erfolgreich kontrolliert; in einigen Fällen waren zusätzliche medizinische Interventionen erforderlich. Nur sehr wenige Infusionen (unter 1 %) wurden aufgrund eines UE, das medizinisch behandelt werden musste, unterbrochen oder abgebrochen. Zum Absetzen des Prüfpräparats aufgrund eines UE kam es nur bei einer geringen Anzahl von Patienten (2,9 %).

Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für ERTs bekannten Reaktionen. Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für ERTs bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist der Schaden durch Elosulfase alfa im Vergleich zur Wirksamkeit des Arzneimittels als gering zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen. Die seitens des IQWiG vorgeschlagenen Kriterien zur Feststellung des

Ausmaßes des Zusatznutzens oder Schadens kommen bei Arzneimitteln für seltene Leiden nicht zur Anwendung.

In Anbetracht der Tatsache, dass die UEs vorübergehend und meist nicht schwerwiegend sind, ist in Hinblick auf UEs und insbesondere Infusionsreaktionen mit Elosulfase alfa höchstens ein leichter Nachteil gegenüber keiner Behandlung verbunden, dieser Nachteil muss jedoch einem bedeutsamen Zusatznutzen für die Wirksamkeitsendpunkte entgegengestellt werden.

### **Schlussfolgerung zum Zusatznutzen**

Im Rahmen einer chronischen, fortschreitenden Erkrankung führt Elosulfase alfa zu Verbesserungen der Ausdauer, die über 120 Wochen erhalten blieben. Die anhand der Ergebnisse beim 6MWT und 3MSCT nachgewiesene Verbesserung und anschließende Stabilisierung unterschied sich signifikant von der allmählichen Verschlechterung, die bei entsprechenden Subpopulationen von nicht behandelten Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf in der Studie MOR-001 beobachtet wurde. Die anfänglichen Verbesserungen der Ausdauer blieben unabhängig von der Ausdauerfähigkeit der Patienten bei Baseline, der Anwendung von Gehhilfen und vom Alter erhalten. Die Langzeitergebnisse zeigen, dass der Nutzen der Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa anhält und den zu erwartenden Krankheitsverlauf bei MPS IVA-Patienten deutlich zu verändern scheint. Durch die in dieser Studie berichteten nachhaltigen und langfristigen Verbesserungen der Ausdauer waren die Patienten weniger von ihrem Rollstuhl abhängig, insgesamt mobiler und unabhängiger, die Belastung für die Pfleger war geringer und die Lebensqualität der Patienten hatte sich gesteigert [14]. Darüber hinaus ist unter Berücksichtigung der Progredienz von MPS IVA, die mit zunehmendem Alter zu einer Verschlechterung der respiratorischen Funktion führt, die über einen 2-Jahres-Zeitraum beobachtete Verbesserung der respiratorischen Funktion bemerkenswert [2, 18]. Die im gleichen Zeitraum bei nicht behandelten Patienten beobachtete Verschlechterung unterstreicht die Bedeutung der in dieser Studie festgestellten Verbesserungen. Mit der Zeit könnten diese Verbesserungen der respiratorischen Funktion bei MPS IVA-Patienten zu einer geringeren Morbidität und Mortalität führen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ergibt sich für Elosulfase alfa in der Langzeitbehandlung von Patienten mit MPS IVA im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des*

*Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit MPS IVA	beträchtlich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

1. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für Least Square Analysen der ITT Population aus MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file.*
2. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für Least Square Analysen der MPP Population aus MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file.*
3. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für Pearson Korrelationen mit MPS HAQ aus MOR-005. 2017. *Data on file.*
4. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für univariate Variablen und prozentuale Veränderungen aus MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file.*
5. BioMarin Pharmaceutical. Dokumentation zur Studie MOR-001. 2017. *Data on file.*
6. BioMarin Pharmaceutical. Periodic Benefit Risk Evaluation Reports for Vimizim. 2017. *Data on file.*
7. BioMarin Pharmaceutical. Rollstuhlnutzung zu Baseline und nach 2 Jahren in MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file.*
8. BioMarin Pharmaceutical. Studienbericht zur Studie MOR-005. 2016. *Data on file.*
9. BioMarin Pharmaceutical. Subgruppenanalysen für MOR-005. 2017. *Data on file.*

10. Harmatz, P., Mengel, K. E., Giugliani, R., Valayannopoulos, V., Lin, S. P., Parini, R., Guffon, N., et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):54-61.

11. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Mitchell, J. J., et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(6):839-847.

12. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Solano Villarreal, M. L., Mitchell, J. J., et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):131-143.

13. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Solano Villarreal, M. L., Mitchell, J. J., et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome - supplemental material. 2016. Zuletzt aktualisiert: 2016. Verfügbar unter: [http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(16\)30117-2/addons](http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(16)30117-2/addons). Aufgerufen am: 02.05.2017.

14. Hendriksz, C.J.; Parini, R.; AlSayed, M.D.; Raiman, J.; Giugliani, R.; Mitchell, J.J.; Burtong, B.K.; Guelbert, N.; Stewart, F.; Hughes, D.A.; Matousek, R.; Hawley, S.M.; Decker, C.; Harmatz, P. Elosulfase alfa treatment and changes in physical functioning and disability in Morquio syndrome type A. 13th Annual WORLD Symposium. 2017;120(2016)

15. Hendriksz, C.; Parini, R.; Moenaldeen, A.; Raiman, J.; Giugliani, R.; Mitchell, J.; Burton, B.; Guelbert, N.; Stewart, F.; Hughes, D.; Matousek, R.; Hawley, S.; Decker, C.; Harmatz, P. Impact of long-term elosulfase alfa on activities of daily living in patients with Morquio A syndrome in an open-label, multi-center, phase 3 extension study - Draft manuscript for publication. 2017. *Data on file*.

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public - Vimizim elosulfase alfa. 2014. Zuletzt aktualisiert: 22.02.2017. Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002779/WC500169239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf).

2. Hendriksz, C. J., Harmatz, P., Beck, M., Jones, S., Wood, T., Lachman, R., Gravance, C. G., et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):54-64.

3. Sanford, M. and Lo, J. H. Elosulfase alfa: first global approval. *Drugs.* 2014;74(6):713-718.

4. Harmatz, P., Mengel, K. E., Giugliani, R., Valayannopoulos, V., Lin, S. P., Parini, R., Guffon, N., et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):54-61.

5. Lavery, C. and Hendriksz, C. Mortality in patients with morquio syndrome a. *JIMD Rep.* 2015;15:59-66.

6. Montano, A. M., Tomatsu, S., Gottesman, G. S., Smith, M. and Orii, T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):165-174.

7. European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome). 2009. Zuletzt aktualisiert: 2009/09/11/. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005877.pdf). Aufgerufen am: 06.09.2017.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elosulfase alfa. 2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/120/>. Aufgerufen am: 22.02.2017.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V. 2017. *Data on file.*

10. Hendriksz, C. J., Burton, B., Fleming, T. R., Harmatz, P., Hughes, D., Jones, S. A., Lin, S. P., et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(6):979-990.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2017. Zuletzt aktualisiert: 20.04.2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO\\_2017-04-20\\_iK-2017-08-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf). Aufgerufen am: 11.08.2017.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017. Zuletzt aktualisiert: 10.07.2017. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf). Aufgerufen am: 11.09.2017.
13. Schrover, R., Evans, K., Giugliani, R., Noble, I. and Bhattacharya, K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):78.
14. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Solano Villarreal, M. L., Mitchell, J. J., et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):131-143.
15. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Mitchell, J. J., et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(6):839-847.
16. Hendriksz, C. J., Lavery, C., Coker, M., Ucar, S. K., Jain, M., Bell, L. and Lampe, C. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:32.
17. Hughes, D., Giugliani, R., Guffon, N., Jones, S. A., Mengel, K. E., Parini, R., Matousek, R., et al. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):98.
18. Tomatsu, S., Montano, A. M., Oikawa, H., Smith, M., Barrera, L., Chinen, Y., Thacker, M. M., et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(6):931-945.
19. BioMarin Pharmaceutical. Studienbericht der Studie MOR-004. 2013. *Data on file.*

20. McDonald, A., Steiner, R., Kuehl, K. and Turbeville, S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2010;3(2):119-127.
21. Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch. Gesetzliche Krankenversicherung. Zuletzt geändert durch Art. 30 G v. 27.6.2017 I 1966. 2017. Zuletzt aktualisiert: 27.06.2017. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html>. Aufgerufen am: 06.09.2017.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 2013. Zuletzt aktualisiert: 18.04.2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3518/2013-04-18\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3518/2013-04-18_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf). Aufgerufen am: 23.05.2017.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elosulfase alfa. 2014. Zuletzt aktualisiert: 22.02.2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3008/2014-11-20\\_AM-RL-XII\\_Elosulfase%20alfa\\_2014-06-01-D-114\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3008/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_TrG.pdf).
24. Tomatsu, S., Mackenzie, W. G., Theroux, M. C., Mason, R. W., Thacker, M. M., Shaffer, T. H., Montano, A. M., et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Research and reports in endocrine disorders*. 2012;2012(2):65-77.
25. Scarpa, Maurizio, Almássy, Zsuzsanna, Beck, Michael, Bodamer, Olaf, Bruce, Iain A., De Meirleir, Linda, Guffon, Nathalie, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6
26. Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Goude Keller, E., de Bie, E. and McDonald, C. M. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS Curr*. 2013;5
27. BioMarin Pharmaceutical. Advisory Committee Briefing Materials: Available for Public Release. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment fo Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome). 2013

28. Hendriksz, C. J., Al-Jawad, M., Berger, K. I., Hawley, S. M., Lawrence, R., Mc Ardle, C., Summers, C. G., et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inher Metab Dis.* 2013;36(2):309-322.

29. A. T. S. Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166(1):111-117.

30. Harmatz, Paul, Giugliani, Roberto, Schwartz, Ida Vanessa D., Guffon, Nathalie, Teles, Elisa Leão, Miranda, M. Clara Sá, Wraith, J. Edmond, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol. Genet. Metab.* 2008;94(4):469-475.

31. Harmatz, Paul, Ketteridge, David, Giugliani, Roberto, Guffon, Natalie, Teles, Elisa Leão, Miranda, M. Clara Sá, Yu, Zi-Fan, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005;115(6):e681-689.

32. McDonald, Craig M., Henricson, Erik K., Abresch, R. Ted, Florence, Julaine M., Eagle, Michelle, Gappmaier, Eduard, Glanzman, Allan M., et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013;48(3):343-356.

33. Wraith, J. E., Clarke, L. A., Beck, M., Kolodny, E. H., Pastores, G. M., Muenzer, J., Rapoport, D. M., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *The Journal of pediatrics.* 2004;144(5):581-588.

34. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Draft. EMA/CHMP/236981/2011. 2015. Zuletzt aktualisiert: 17.12.2015. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/12/WC5\\_00199239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC5_00199239.pdf). Aufgerufen am: 06.09.2017.

35. Olsson, L. G., Swedberg, K., Clark, A. L., Witte, K. K. and Cleland, J. G. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2005;26(8):778-793.

36. Berger, K. I., Fagondes, S. C., Giugliani, R., Hardy, K. A., Lee, K. S., McArdle, C., Scarpa, M., et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis.* 2013;36(2):201-210.
37. Giugliani, Roberto, Harmatz, Paul and Wraith, James E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007;120(2):405-418.
38. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Giugliani, R., Harmatz, P., Kampmann, C., Mackenzie, W. G., Raiman, J., et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):11-25.
39. Butland, R. J., Pang, J., Gross, E. R., Woodcock, A. A. and Geddes, D. M. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British medical journal (Clinical research ed.).* 1982;284(6329):1607-1608.
40. Harmatz, P., Giugliani, R., Schwartz, I., Guffon, N., Teles, E. L., Miranda, M. C., Wraith, J. E., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *The Journal of pediatrics.* 2006;148(4):533-539.
41. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report - Vimizim. 2014. *Data on file.*
42. Lampe, C.; Jain, M.; Olaye, A.; Meesen, B.; Decker, C.; Mengel, E. Relationship Between Patient-Reported Outcomes and Clinical Outcomes in Patients With Morquio A Syndrome. *Journal of inborn Errors of Metabolism & Screening.* 2015:1-8.
43. Dreher, M., Waltersbacher, S., Sonntag, F., Prettin, S., Kabitz, H. J. and Windisch, W. Exercise in severe COPD: is walking different from stair-climbing? *Respir Med.* 2008;102(6):912-918.
44. Benn, S. J., McCartney, N. and McKelvie, R. S. Circulatory responses to weight lifting, walking, and stair climbing in older males. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1996;44(2):121-125.
45. Johnson, J. D. and Theurer, W. M. A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests. *American family physician.* 2014;89(5):359-366.

46. Santanello, N. C., Zhang, J., Seidenberg, B., Reiss, T. F. and Barber, B. L. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *The European respiratory journal*. 1999;14(1):23-27.
47. du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., King, T. E., Jr., et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1382-1389.
48. Batson, A.K.; Ahmed, A.; Yund, B.; Whitley, C.B.; Shapiro, E.G. The MPS health assessment questionnaire: preliminary normative and validity data. *Mol. Genet. Metab*. 2014;111(2):S63.
49. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. 2015. Zuletzt aktualisiert: 23.07.2015. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002779/human\\_med\\_001759.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002779/human_med_001759.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Aufgerufen am: 25.08.2017.
50. BioMarin Pharmaceutical. Studienbericht zur Studie MOR-005. 2016. *Data on file*.
51. clinicaltrials.gov. Long-Term Efficacy and Safety Extension Study of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). 2016. Zuletzt aktualisiert: 19.12.2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01415427?term=mor-005&rank=2>. Aufgerufen am: 19.04.2017.
52. Hendriksz, C.J.; Parini, R.; AlSayed, M.D.; Raiman, J.; Giugliani, R.; Mitchell, J.J.; Burtong, B.K.; Guelbert, N.; Stewart, F.; Hughes, D.A.; Matousek, R.; Hawley, S.M.; Decker, C; Harmatz, P. Elosulfase alfa treatment and changes in physical functioning and disability in Morquio syndrome type A. 13th Annual WORLD Symposium. 2017;120(2016)
53. BioMarin Pharmaceutical. Dokumentation zur Studie MOR-001. 2017. *Data on file*.
54. Clinicaltrials.gov. A Clinical Assessment Study of Subjects With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome). 2014. Zuletzt aktualisiert: 05.12.2014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00787995?term=mor-001&rank=1>. Aufgerufen am: 19.04.2017.

55. Harmatz, P. R., Mengel, K. E., Giugliani, R., Valayannopoulos, V., Lin, S. P., Parini, R., Guffon, N., et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):186-194.

56. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Solano Villarreal, M. L., Mitchell, J. J., et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome - supplemental material. 2016. Zuletzt aktualisiert: 2016. Verfügbar unter: [http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(16\)30117-2/addons](http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(16)30117-2/addons). Aufgerufen am: 02.05.2017.

57. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für univariate Variablen und prozentuale Veränderungen aus MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file*.

58. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für Least Square Analysen der MPP Population aus MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file*.

59. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für Least Square Analysen der ITT Population aus MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file*.

60. Giugliani, R.; Lampe, C.; Guffon, N. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI. Maroteaux-Lamy syndrome) - 10 year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet A.* 2014;164(8):1953-1964.

61. Harmatz, Paul, Yu, Zi-Fan, Giugliani, Roberto, Schwartz, Ida Vanessa D., Guffon, Nathalie, Teles, Elisa Leão, Miranda, M. Clara Sá, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33(1):51-60.

62. Hendriksz, C.; Parini, R.; Moeenaldeen, A.; Raiman, J.; Giugliani, R.; Mitchell, J.; Burton, B.; Guelbert, N.; Stewart, F.; Hughes, D.; Matousek, R.; Hawley, S.; Decker, C.; Harmatz, P. Impact of long-term elosulfase alfa on activities of daily living in patients with Morquio A syndrome in an open-label, multi-center, phase 3 extension study - Draft manuscript for publication. 2017. *Data on file*.

63. BioMarin Pharmaceutical. Rollstuhlnutzung zu Baseline und nach 2 Jahren in MOR-005 und MOR-001. 2017. *Data on file*.

64. BioMarin Pharmaceutical. Datenauszug für Pearson Korrelationen mit MPS HAQ aus MOR-005. 2017. *Data on file*.

65. Hendriksz, C.; Lavery, C.; Coker, M.; Kalkan Ucar, S.; Jain, M.; Bell, L.; Lampe, C. The Burden Endured by Caregivers of Patients With Morquio A Syndrome: Results From an International Patient-Reported Outcomes Survey. *JIEMS*. 2014;2:1-8.

66. BioMarin Pharmaceutical. Periodic Benefit Risk Evaluation Reports for Vimizim. 2017. *Data on file*.

67. BioMarin Pharmaceutical. Subgruppenanalysen für MOR-005. 2017. *Data on file*.

68. European Medicines Agency (EMA). Summary of the risk management plan (RMP) for Vimizim (elosulfase alfa). 2014. Zuletzt aktualisiert: 04.2014. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002779/WC500162269.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002779/WC500162269.pdf). Aufgerufen am: 24.08.2017.

69. Lachmann, R. and Schoser, B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:160.

70. du Bois, Roland M., Weycker, Derek, Albera, Carlo, Bradford, Williamson Z., Costabel, Ulrich, Kartashov, Alex, Lancaster, Lisa, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011;183(9):1231-1237.

71. Lavery, C.; Jones, S.; Hughes, D.; Murphy, E.; Jovanovic, A.; Hendriksz, C.; Cleary, M.; Hiwot, T; Vijay, S. Impact of elosulfase alfa treatment on patient-reported outcomes in Morquio A Syndrome: results from the first year of an English managed access agreement. Poster präsentiert beim ICIEM Kongress in Rio de Janeiro. *Journal of inborn errors of metabolism and screening*. 2017;ICIEM 2017. 13th international congress of inborn errors of metabolism. Rio de Janeiro, Brazil - September 5-8 2017. Special supplement with the abstracts. p. 364.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 Woche 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 Woche 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity und specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Anhang 4-B Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] und ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Fähigkeit von BMN 110 2.0 mg/kg/Woche und 2.0 mg/kg jede zweite Woche im Vergleich zu Placebo, die Ausdauer von Patienten mit MPS IVA zu erhöhen, gemessen mittels 6MWT vom Ausgangswert bis Woche 24 <u>Sekundäre Ziele:</u> 3MSCT und KS-Spiegel im Urin, jeweils Baseline bis Woche 24 Für tertiäre Ziele s. Zeile 6. Sicherheit und Verträglichkeit von BMN 110 2.0 mg/kg KG/Woche oder jede zweite Woche über 24 Wochen
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie, Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (BMN 110 2.0 mg/kg/Woche oder qow oder Placebo)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (04.10.2010, vor Studienbeginn):</u> Einschluss eines dritten Behandlungsarms (BMN 110 2.0 mg/kg KG jede 2. Woche) mit einem möglicherweise besseren Sicherheitsprofil und höherer Akzeptanz verbunden mit einer möglichen höheren Compliance, Dosisregime ausgewählt auf Basis der intra-lysosomalen Halbwertszeit von BMN 110 von 5-7 d in Morquio-Fibroblasten, das Dosis-regime ähnelt demjenigen anderer ERTs mit vergleichbarer intralysosomaler oder Gewebe-Halbwertszeit Zusätzliche Stratifizierung nach Altersgruppen (5-11, 12-18 und ≥19 Jahre) und 6MWT-Kategorien (≤200 m und >200 m) Implementierung eines zusätzlichen ARRB, um schwere und schwerwiegende Infusionsreaktionen zu bewerten Auf Empfehlung der EMA und FDA wurden einige der im Studienprotokoll geplanten Analysen im SAP Version 1.0

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(24.08.2012) vor Entblindung des Datensatzes (19.10.2012) modifiziert oder ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Änderung der Imputationsmethoden, um fehlende Werte bei den Ausdauertests (6MWT und 3MSC) zu ersetzen</li> <li>- Änderung einer Kovariate in der primären Analyse des 6MWT (6MWT-Stratifizierung [<math>\leq 200</math> m, <math>&gt; 200</math> m] anstelle 6WMT Ausgangswert), da der 6MWT ein Stratifizierungskriterium war (bereits in Amendment 1 des Studienprotokolls geändert, 04.10.2010)</li> <li>- Zusätzliche, unterstützende Responder-Analyse der Ausdauertests (6MWT, 3MSC) basierend auf der KDF</li> <li>- 3MSCT: Die Zahl der Stufen (in 3 min) sowie die Änderung und prozentuale Änderung vom Ausgangswert im Protokoll wurde durch Stufen/min (sekundärer Endpunkt) sowie die absolute und prozentuale Änderung im SAP ersetzt. Einige Patienten erreichten das Ende der Treppe vor 3 min, so dass die Rate als akkurateres Maß angesehen wurde.</li> <li>- Zusätzlicher kombinierter Endpunkt bestehend aus 6MWT, 3MSCT und MVV</li> <li>- Änderung der Definition der ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten (SAP) anstelle alle randomisierten Patienten (Protokoll)</li> </ul> <p>Nach Finalisierung des SAPs wurde beschlossen statt der prozentualen Änderung die absolute Änderung des MVV vom Ausgangswert als Komponente des kombinierten Endpunktes auszuwerten, um eine gleiche Wichtung der Komponenten zu ermöglichen.</p> <p>Die Auswertung der Wachstumsrate wurde spezifiziert, um eine genauere Schätzung zu ermöglichen. Die Länge der Wirbelkörper wurde nicht wie im SAP vorgegeben ausgewertet, da nach der Eingangs-untersuchung keine Werte vorlagen.</p> <p>Im Studienprotokoll wurde nicht festgelegt, wer die Echokardiogramme auswerten sollte. Entsprechend des SAPs sollten die Echokardiogramme lokal und zentral ausgewertet werden, wobei die unabhängige zentrale Auswertung Priorität hatte. Da diese Entscheidung nach Einschluss einiger Patienten getroffen wurde, lagen für diese Patienten keine standardisierten Auswertungen vor.</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen des 3MSCT wurden im SAP spezifiziert (Stufen/min als Zielgröße).</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter <math>\geq 5</math> Jahre</li> <li>Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis klinischer Zeichen und Symptome und dokumentierter, reduzierter Fibroblasten- oder Leukozyten GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung</li> <li>Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder im Fall jüngerer Patienten (<math>&lt; 18</math> oder <math>&lt; 16</math> Jahre je nach Region) des legal autorisierten Stellvertreters</li> <li>Mittlerer Screening-6MWT zwischen <math>\geq 30</math> m und <math>\leq 325</math> m</li> <li>Akzeptable Methode der Empfängnis-verhütung bei sexuell aktiven Patienten</li> <li>Negativer Schwangerschaftstest bei der Screening-Untersuchung und Bereitschaft zu weiteren Schwangerschaftstests während der Studie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Frühere hämatopoetische Stammzelltrans-plantation</p> <p>Frühere Behandlung mit BMN 110</p> <p>Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten von BMN 110</p> <p>Größere Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt oder geplante schwere Operationen während der 24-wöchigen Behandlung</p> <p>Schwangere oder stillende Mütter (Screening) oder Patienten, die planen, während der Studie schwanger zu werden</p> <p>Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Produkts oder Medizinprodukts innerhalb von 30 d vor der Screening-Untersuchung oder Notwendigkeit eines investigativen Stoffes jeder Art vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen</p> <p>Begleiterkrankungen oder –bedingungen einschließlich aber nicht begrenzt auf Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere kardiale Erkrankungen, die mit der Teilnahme an der Studie oder der Sicherheit aus Sicht des Prüfarztes interferieren könnten</p> <p>Jedweder Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes den Patienten einem höheren</p> <p>Risiko schlechter Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie aussetzt</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	33 Studienzentren in 17 Ländern (Argentinien, Brasilien, Kanada, Kolumbien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Portugal, Katar, Saudi Arabien, Südkorea, Taiwan, Niederlande, UK, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>BMN 110 2.0 mg/kg KG/Woche</p> <p>BMN 110 0.2 mg/kg KG jede 2. Woche alternierend mit Placebo</p> <p>Placebo (Vehikel von BMN 110 verdünnt in 0.9% NaCl)</p> <p>jeweils einmal wöchentlich (7±3 d) i.v. im Abstand von mindestens 4 d über etwa 4 h, zu Beginn niedrige Flussrate (3 oder 6 ml/h) mit gradueller Steigerung alle 15 min bis der maximale Fluss (36 bzw. 72 ml/h bei Verdünnung in 100 bzw. 250 ml Kochsalz-lösung) erreicht wird, um das Risiko möglicher Infusionsreaktionen zu minimieren</p> <p>Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen, bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z.B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich, Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Veränderung des 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (entsprechend ATS-Richtlinie [10])</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Veränderung des 3MSCT (Stufen/min, supportiv: Zahl der erklommenen Stufen)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>KS-Spiegel im Urin (normalisiert auf Kreatinin), jeweils Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24</p> <p>Supportive Wirksamkeitsendpunkte:</p> <p>MVV</p> <p>Kombinationsendpunkt aus 6MWT, 3MSCT und MVV, jeweils Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24</p> <p><u>Tertiäre Zielkriterien:</u></p> <p>PK-Parameters von BMN 110 in einer Subgruppe von Patienten</p> <p>Respiratorische Funktionen (FET, FEV<sub>1</sub>, FIVC, FVC, MVV, entsprechend der ATS-Richtlinie)</p> <p>Biochemische Inflammationsmarker (TNF<math>\alpha</math>) und Marker des Knochen- und Knorpel-metabolismus (CTX1 und PIIANP)</p> <p>MPS HAQ</p> <p>Anthropometrische Messungen (Körperlänge, Stehgröße, Größe im Sitzen, Gewicht, z-Scores der Stehgröße und Wachstumsrate)</p> <p>Röntgenbilder der unteren Extremitäten</p> <p>Hörvermögen gemessen mittels Audiometrie (3 Zentren)</p> <p>Echokardiogramm</p> <p>Hornhauttrübung evaluiert mittels klinischer Untersuchung</p> <p>Sicherheitsparameter:</p> <p>UEs, klinische Routine-Labortests (Serum-chemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalzeichen, Echokardiogramme, EKGs, körperliche Untersuchung einschließlich Neurologie, Begleitmedikationen, Immunogenitätsstests</p> <p>Training der Prüferärzte:</p> <p>Das für die Ausdauer tests (6MWT und 3MSCT) verantwortliche Klinikpersonal unterzog sich einem Qualifizierungs- und Trainingsprogramm, das aus einem initialen Prüfertreffen und mindestens zwei Trainingseinheiten vor Ort bestand. Die Zentren und das zuständige Personal wurden dabei zertifiziert. In den meisten Zentren fand das Programm vor Einschluss des ersten Patienten statt.</p> <p>Den Studienzentren wurde ein SMP zur Einschätzung und Bewertung von Über-empfindlichkeitsreaktionen und IARs zur Verfügung gestellt. Entsprechend des SMP, fanden monatliche Telefonkonferenzen zwischen dem klinischen Monitor und den Prüferärzten statt, wie IAR zu überwachen, zu handhaben und zu berichten sind.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die audiometrischen Untersuchungen, EKGs und Untersuchungen zur Hornhauttrübung wurden in Amendment 1 (vor Studienbeginn) ergänzt.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer üblichen SD der Laufstrecke im 6MWT von 65 m bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0.05, wurde geschätzt, dass etwa 162 Patienten (54/Gruppe) ausreichen, um einen Unterschied von 40 m der mittleren Gehstrecke im 6MWT bei einer Teststärke von >90% nachweisen zu können. Zur Adjustierung der Multiplizität wurde die Hochberg-Prozedur eingesetzt. Verglichen mit der SD in einer ähnlichen Population in einer früheren Studie (45-61 m in Woche 24-48) wurde die SD von 65 m als konservativ eingestuft.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von	Eine formale Zwischenanalyse war nicht geplant.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ein unabhängiges Statistikzentrum führte etwa alle 4 Monate Analysen durch, die einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (DMC) zugeleitet wurden. Die Vertreter des DMCs waren unabhängig vom Sponsor und nicht an klinischen Studien mit BMN 110 beteiligt. Weder Vertreter des Statistikzentrums noch des DMCs hatten direkten Kontakt mit dem Studienpersonal oder den Patienten. Die Aufgabe des DMCs bestand hauptsächlich darin, im Falle eventuell auftretender schwerer Sicherheitsprobleme Empfehlungen hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Studie gegenüber dem Sponsor abzugeben. Für einen Studienabbruch war ein einstimmiges Votum des DMCs erforderlich. Während der geschlossenen Sitzungen des DMCs und eines unabhängigen Statistikers durfte kein Vertreter des Sponsors anwesend sein. Die während der geschlossenen Sitzungen diskutierten Zwischenberichte waren verblindet und waren nur dem geschlossenen Kreis der DMC-Mitglieder zugänglich. Sollte ein DMC-Mitglied die Entblindung der Behandlungsarme fordern, sollte diese Frage direkt und vertraulich an den unabhängigen Statistiker gerichtet werden, der niemanden außerhalb des DMCs von dieser Frage informieren sollte. Der Vorsitzende des DMCs behielt einen Datensatz pro geschlossenem Expertentreffen.</p> <p>Ein unabhängiges ARRB war im Falle schwerer oder schwerwiegender Infusionsreaktionen verfügbar. Die Mitglieder des ARRB waren nicht direkt in die Studie involviert. Die Vertreter des ARRB kommunizierten direkt mit dem klinischen Monitor oder Mitgliedern des Studienteams.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <p>Sollten zu irgendeinem Zeitpunkt 20% der Teilnehmer der Studie eine nicht akzeptable Toxizität hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen allergischer Art I entwickeln, sollte der Sponsor das DMC konsultieren, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Studie zu evaluieren.</p> <p>Hinsichtlich UEs anderer Art, sollte das DMC konsultiert werden, wenn zwei Patienten dasselbe schwere UE oder SUE entwickelten und das Ereignis nach Meinung des Prüfarztes mit der Behandlung in Zusammenhang stand. In diesem Fall sollte das DMC das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung der Studie bewerten</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	“Interactive Web Response System” (IWRS) oder “Interactive Voice Response System” (IVRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach 6MWT Kategorien ( $\leq 200$ m und $>200$ m bei der Screening-Untersuchung) und Altersgruppen (5-11, 12-18 und $\geq 19$ Jahre).
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung)	Das Randomisierungsschema wurde durch einen unabhängigen Drittanbieter erstellt, sodass die Patienten, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Mitarbeiter des Sponsors verblindet waren.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde durch unabhängige Dritte erstellt und die Patienten wurden den Behandlungen innerhalb der Studienzentren entsprechend des Rando-misierungsschemas zugeteilt.  Ein interner, nicht verblindeter Mitarbeiter des Sponsors, der an der Studie nicht direkt beteiligt war, überprüfte vor der ersten Dosierung die Gruppenzuteilung, um sicher zu stellen, dass alle Patienten die zugeteilte Behandlung erhielten.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war doppelblind und die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal waren verblindet und hatten bis zur finalen Auswertung der Studie keine Kenntnis der Gruppenzuteilung. Im Falle eines schweren oder lebensbedrohlichen UEs konnte die Verblindung des Prüfarztes nach formaler, schriftlicher Genehmigung durch einen Monitor des Sponsors gebrochen werden, was in der Studie allerdings nicht vorgekommen ist.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre, supportive und sekundäre Zielparameter:</u> ANCOVA-Modell (Mittelwert aus zwei Messungen) mit den Kovariaten Gehstrecke im 6MWT zum Ausgangspunkt und Altersklassen, Hochberg-Methode zur Adjustierung für Multiplizität (Typ I-Fehler von 0.05)  Für sekundäre und andere Zielparameter wurde der jeweilige Baseline-Wert als zusätzliche Kovariate in das ANCOVA-Modell eingeschlossen.  Fehlende Werte: Imputation des Einzelwertes, wenn nur ein 6MWT- oder 3MSC-Ergebnis pro Zeitpunkt vorlag  Patienten, die verstarben oder physisch nicht in der Lage waren, an den Tests teilzunehmen: Imputation des Wertes 0 bei 6MWT und 3 MSC, Imputation des schlechtesten Wertes im Datensatz für respiratorische Funktion  Alle übrigen fehlenden Werte (nicht Tod oder physisches Unvermögen): Multiple Imputation  <u>Tertiäre Zielparameter:</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Deskriptive Statistik
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Supportive Analyse:</u> ANCOVA-Modell mit Messwiederholungen (nicht MVV und kombinierter Endpunkt), Kovariaten analog Primäranalyse</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen: 6MWT, 3MSC, uKS, MVV (jeweils ANCOVA):</u> Gepoolter Placebomittelwert LOCF (nicht für MVV und kombinierten Endpunkt) Effekt der Auswertung von Mittelwerten der replikativen Tests (6MWT und 3MSC): Imputation der Einzelwerte (1. bzw. 2. Test) und des jeweils besten Wertes Verletzung der Annahmen zur Verteilung (z.B. Normalverteilung, Ausreißer): Gewichtete Änderung bis Woche 24 Effekt von Ausreißern: Analyse ohne größte Ausreißer Heterogenität des Behandlungseffekts: Analyse mit jeweils einer zusätzlichen Kovariate pro Endpunkt (Interaktion zwischen Behandlung und Baseline 6MWT, ≤200 m, &gt;200 m, Behandlung und Baseline 3MSCT, Behandlung und Baseline uKS, Behandlung und MVV, Behandlung und kombinierter Endpunkt Baseline) Kontinuierliche Baseline-Werte: Austausch der kategorialen 6MWT-Stratifizierung gegen kontinuierliche 6MWT-Werte Evaluation der Behandlung: Behandlung als alleiniger Faktor im Modell (ANOVA) Zusätzliche Kovariaten <u>Subgruppenanalysen</u> 6MWT-Kategorien (Baseline): ≤200 m, &gt;200 m Altersgruppen (Baseline): 5-11, 12-18, ≥19 Jahre Geschlecht: weiblich / männlich Rasse: weiß / nicht weiß Region: Nordamerika (Canada, USA), Europa (Dänemark, Frankreich, Deutschland, UK, Italien, Niederlande, Portugal) und Andere (Brasilien, Kolumbien, Japan, Korea, Katar, Saudi-Arabien, Taiwan)</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	<p>Placebo: a) 60 (100%), b) 59 (98.3%), c) 59 (98.3%) BMN 110 2.0 mg/kg KG qow: a) 59 (100%), b) 59 (100%), c) 59 (100%) BMN 110 2.0 mg/kg KG/Woche: a) 58 (100%), b) 57 (98.3%), c) 58 (100%)</p>

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: n=1 Patient (1.7%) erhielt keine Infusion, da die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte (protokollgemäß aus der ITT-Population ausgeschlossen) BMN 110 2.0 mg/kg KG/Woche: n=1 Patientin (1.7%) widerrief die Einwilligungs-erklärung, da die Patientin sich außerstande fühlte, sich an das einmal wöchentliche Infusionsregime zu halten
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 01.02.2011 (erste Aufnahme eines Patienten) und dem 16.08.2012 (letzte Dosis verabreicht) verabreicht. Die Teilnehmer der Studie hatten die Möglichkeit an einer nachfolgenden offenen Studie teilzunehmen.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristika	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Ziel:</u> Bestimmung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) bei Patienten mit MPS IVA. <u>Sekundäre Ziele:</u> Bestimmung der Langzeitwirkung von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) auf Veränderungen biochemischer Entzündungsmarker sowie auf den Knochen- und Knorpelstoffwechsel bei Patienten mit MPS IVA. Bestimmung der Wahrnehmung von Einschränkung und Besserung unter der Behandlung mit 2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche bei Patienten mit MPS IVA.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) einschließlich Zuteilungsverhältnissen	MOR-004: Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppenstudie, Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche, Elosulfase alfa 2,0 mg/kg jede zweite Woche oder Placebo) MOR-005: Doppelblinde, randomisierte, mehrarmige, multinationale Extensionsstudie von MOR-004.

Item <sup>a</sup>	Charakteristika	Studieninformation
		<p>MOR-005 bestand aus zwei Teilen:</p> <p>Teil 1: Die ursprünglich in die Elosulfase alfa-Gruppe (MOR-004) randomisierten Patienten erhielten weiterhin 2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche (MOR-005). Die ursprünglich in die Placebogruppe randomisierten Patienten (MOR-004) wurden in eine der beiden mit Elosulfase alfa behandelten Gruppen (2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche) umrandomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1).</p> <p>Kohorten in Teil 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte PBO-QOW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und in der Studie MOR-005 jede zweite Woche mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden</li> <li>• Kohorte PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und in der Studie MOR-005 mit 2,0 mg/kg/Woche Elosulfase alfa behandelt wurden</li> <li>• Kohorte QOW-QOW: Patienten, die in MOR-004 und MOR-005 jede zweite Woche 2,0 mg/kg Elosulfase alfa erhielten</li> <li>• Kohorte QW-QW: Patienten, die in MOR-004 und MOR-005 2,0 mg/kg/Woche Elosulfase alfa erhielten</li> </ul> <p>Nach Analyse der primären Endergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in MOR-004 und auf Empfehlung des Data Monitoring Committee (DMC) wurden 2,0 mg/kg/Woche als Dosis für Teil 2 von MOR-005 festgelegt. Teil 1 wurde am 30. November 2012 abgeschlossen. In Teil 2 erhielten alle Patienten 2,0 mg/kg/Woche.</p> <p>Mit Beginn von Teil 2 von MOR-005 am 1. 12. 2012 wurden alle Patienten auf 2,0 mg/kg/Woche umgestellt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokollveränderung 1 (13. 12. 2011)</u></p> <p>Verwendung eines Patient Impression Questionnaire (PIQ) und verbesserte Überwachung der Infusion des Prüfpräparats. Zur Verbesserung der Klarheit und Folgerichtigkeit wurden geringfügige und administrative Veränderungen vorgenommen.</p> <p>Landesspezifische Protokollveränderungen hatten keinen nachteiligen Einfluss auf die Auswertung der Studie oder signifikante Auswirkungen auf ihre Durchführung oder auf die Sicherheit der Patienten.</p> <p><u>Veränderungen im statistischen Analysenplan:</u></p> <p>Die SAP v.1.0 vom 16. 10. 2012 und ein Addendum (Addenda) zu MOR-005 SAP sind Anhang 16.1.9 zu entnehmen. Das Addendum v.1 (16. 1. 2013) enthält die Kriterien für die PP-Population, bestimmt die Patienten, die diese Kriterien erfüllen und wurde vor der endgültigen Datenbanksperrung und der Aufhebung der Verblindung der Studie MOR-005 abgeschlossen. Nach der ursprünglichen Datenbanksperrung sollte der Zulassungsantrag auf Empfehlung einer Zulassungsbehörde mindestens 50 Patienten umfassen, die ein Jahr lang mit der vorgeschlagenen Dosis behandelt werden. Demgemäß wurde eine zweite Datenbanksperrung vorgenommen und das Addendum zur statistischen Analyse wurde auf v.2 aktualisiert (6. 2. 2013). Für die im Addendum v.2 dokumentierte PP-Population galten die im ursprünglichen Addendum dokumentierten Kriterien. Version 3 des Addendums (13. 3. 2013) brachte</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristika	Studieninformation
		<p>eine weitere Klarstellung der Kriterien ohne Veränderung der aus der PP-Population ausgeschlossenen Patienten oder Untersuchungen. Nach Abschluss des SAP wurde festgestellt, dass die Sensitivitätsanalyse der Zensur der PP-Population für orthopädische Chirurgie versehentlich als geplante Analyse belassen wurde. Da jedoch die postoperativen Daten von Patienten mit einem orthopädischen Eingriff in der PP-Population ausgeschlossen wurden, wurde diese überflüssige Analyse nicht aufgeführt. Da der abschließende CSR in den meisten Fällen auf einer mindestens 120wöchigen Nachbeobachtung beruht, wäre eine große Datenmenge bei der PP-Analyse unberücksichtigt geblieben. Aus diesem Grund wurde anstelle der PP-Population eine MPP-Population gebildet (SAP Addendum v.5 [22. 8. 2016]). Bei der abschließenden Datenbanksperrung bestand für alle Patienten der kombinierten Studie MOR-004/005 die Möglichkeit einer Auswertung für einen Zeitraum von über 120 Wochen. Bei der Prüferärzteversammlung am 8. 2. 2015, bei der die Analysen der Daten für Woche 120 vorgelegt wurden, herrschte Einigkeit darüber, dass die PP-AnalysenPopulation zu restriktiv ist, da die Daten auf unter 50 % der Patienten in Woche 120 beschränkt werden. Die Kriterien wurden modifiziert und waren damit einfacher und nicht so restriktiv. Nach den MPP-Kriterien, welche die PP-Kriterien ersetzen, werden folgende Patienten aus der Analyse der ITT-Population ausgeschlossen: Patienten, die sich in den ersten 120 Wochen der Studie MOR-004/005 aufgrund einer Prüfung des Klinischen Monitors einem orthopädischen Eingriff unterzogen haben. Patienten, die in den ersten 120 Wochen der Studie MOR-004/005 weniger als 80 % der Dosis erhalten hatten. In einem gesonderten Statistical Analysis Plan (SAP; 16. 10. 2012) werden die geplanten Analysen genau beschrieben. Die Modified Per-protocol (MPP)-Population wird in einem Addendum zum SAP (22. 8. 2016) beschrieben. Der SAP ersetzt das Protokoll und enthält weitere Einzelheiten über die geplante statistische Analyse.</p>
4	Probanden/ Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss- kriterien für Probanden/Patienten	<p><u>MOR-004:</u> <u>Einschlusskriterien</u> Alter <math>\geq 5</math> Jahre Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis klinischer Zeichen und Symptome und dokumentierte, reduzierte Fibroblasten- oder Leukozyten GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder im Falle jüngerer Patienten (&lt;18 oder &lt; 16 Jahre, je nach Region) seines gesetzlichen Vertreters Mittlerer Screening-6MWT zwischen <math>\geq 30</math> m und <math>\leq 325</math> m Akzeptable Empfängnisverhütungsmethode bei sexuell aktiven Patientinnen Negativer Schwangerschaftstest bei der Screening-Untersuchung und Bereitschaft zu weiteren Schwangerschaftstests während der Studie</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> Frühere hämatopoetische Stammzelltransplantation Frühere Behandlung mit Elosulfase alfa Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen von Elosulfase alfa Größere Operation in den drei Monaten vor Studieneintritt oder geplante schwere Operationen während der 24wöchigen Behandlung Schwangere oder stillende Mütter (Screening) oder Patientinnen, die eine Schwangerschaft während der Studie planen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristika	Studieninformation
		<p>Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Produkts oder Arzneimittels innerhalb von 30 Tagen vor der Screening-Untersuchung oder Bedarf an einer Prüfsubstanz jeglicher Art vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen</p> <p>Begleitiden oder -erkrankungen<sup>1</sup> unter anderem einschließlich Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere Herzerkrankungen, die sich nach Meinung des Prüfarztes auf die Teilnahme an der Studie und auf die Sicherheit störend auswirken könnten</p> <p>Eine Erkrankung jeglicher Art, die nach Meinung des Prüfarztes für den Patienten mit einem erhöhten Risiko einer schlechten Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie verbunden ist</p> <p><u>MOR-005</u></p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an der Studie MOR-004 bis zu ihrem Abschluss</li> <li>• Bereitschaft, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Oder bei Patienten unter 18 Jahren (oder einer anderen Altersgrenze gemäß regionalen Gesetzen oder Verordnungen) schriftliche Zustimmung (falls erforderlich) und Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung durch einen gesetzlichen Vertreter nach Erläuterung der Art der Studie und noch vor Durchführung forschungsbezogener Verfahren.</li> <li>• Bereitschaft sexuell aktiver Patientinnen zur Anwendung einer akzeptablen Empfängnisverhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie.</li> <li>• Bei gebärfähigen Patientinnen negativer Schwangerschaftstest zu Beginn der Studie und Bereitschaft zu weiteren Schwangerschaftstests während der Studie</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere oder stillende Mütter zu Beginn der Studie oder (von der Patientin oder ihrem Partner) geplante Schwangerschaft während der Studie</li> <li>• Anwendung eines Prüfpräparats (außer Elosulfase alfa in der Studie MOR-004) oder eines in der Erprobung befindlichen Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Studie oder Bedarf an einer Prüfsubstanz vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen</li> <li>• Teilnahme an einer früheren Studie von Elosulfase alfa (mit Ausnahme von MOR-004)</li> <li>• Begleitiden oder -erkrankungen unter anderem einschließlich Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere Herzerkrankungen, die sich nach Meinung des Prüfarztes auf die Teilnahme an der Studie störend auswirken oder ein Sicherheitsrisiko darstellen könnten</li> <li>• Eine Erkrankung jeglicher Art, die nach Meinung des Prüfarztes für den Patienten mit einem erhöhten Risiko einer schlechten Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie verbunden ist</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	37 Studienzentren in 19 Ländern: Großbritannien, Vereinigte Staaten, Frankreich, Kanada, Brasilien, Kolumbien, Argentinien, Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Portugal, Katar, Saudi-Arabien, Südkorea, Taiwan und Türkei
5	Interventionen	Teil 1:

Item <sup>a</sup>	Charakteristika	Studieninformation
	Genaue Angaben zu den geplanten Interventionen in jeder Gruppe, zur Verabreichung usw.	<p>Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche Elosulfase alfa 2,0 mg/kg jede zweite Woche, alternierend mit Placebo Teil 2: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche</p> <p>In Teil 1 wurde eine Placebolösung i. v. in einem Volumen entsprechend dem erforderlichen Volumen für 2,0 mg/kg verdünnt in 0,9 % Natriumchlorid verabreicht, in alternierenden Wochen für den Studienarm mit 2,0 mg/kg jede zweite Woche zur Verblindung der Wochen mit der aktiven Substanz. Die Dauer der Infusion betrug ca. 4 Stunden. Das Placebo bestand aus den gleichen Hilfsstoffen, war äußerlich von der aktiven Substanz nicht zu unterscheiden und wurde auf die gleiche Weise hergestellt wie Elosulfase alfa.</p> <p>In Teil 2 kam die Placebolösung nicht zur Anwendung.</p> <p>Die Infusionen wurden in jedem Fall einmal wöchentlich (<math>7 \pm 3</math> Tage) i. v. im Abstand von mindestens 4 Tagen über etwa 4 Stunden verabreicht, zu Beginn mit einer niedrigen Flussrate (3 oder 6 ml/h), mit gradueller Steigerung alle 15 Minuten bis zum Erreichen einer maximalen Flussrate (36/72 ml/h, verdünnt mit 100/250 ml Kochsalzlösung), um das Risiko möglicher Infusionsreaktionen zu minimieren.</p> <p>Vor jeder Infusion Gabe von Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen, bei Patienten mit bekannter Infusionsreaktion oder anderen Risikofaktoren (z. B. Historie allergischer Reaktionen) sedierende Antihistaminika und Prämedikation mit zusätzlichen Arzneimitteln wie H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Steroiden möglich, Gabe von Antipyretika im Ermessen des Arztes</p>
6	Endpunkte	

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MOR-005

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) bei Patienten mit MPS IVA</li> </ul> <p><u>Sekundäres Zielkriterium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Langzeitwirkung von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg/Woche und 2,0 mg/kg jede zweite Woche) auf Veränderungen biochemischer Entzündungsmarker sowie auf den Knochen- und Knorpelstoffwechsel bei Patienten mit MPS IVA</li> </ul> <p><u>Wirksamkeitsparameter</u></p> <p><u>6MWT</u></p> <p>Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden zwei 6MWTs durchgeführt. Am gleichen Tag wurde nur 1 Test durchgeführt.</p> <p>Die Patienten wurden gebeten, innerhalb von 6 Minuten möglichst weit zu gehen. Gehhilfen waren zulässig, mussten aber während der gesamten Studie verwendet werden. Sie durften in der Studie MOR-005 nicht verwendet werden, wenn sie in der Studie MOR-004 nicht eingesetzt worden waren. Unmittelbar vor Beginn des 6MWT, unmittelbar nach dessen Beendigung</p>
----	--	--

		<p>und 2 Minuten danach mussten Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung mit dem Pulsoximeter gemessen werden.</p> <p><u>3MSCT</u></p> <p>Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden zwei 3MSCTs durchgeführt. Am gleichen Tag wurde nur 1 Test durchgeführt. Die Patienten wurden aufgefordert, 3 Minuten lang eine Treppe mit Geländer, welches zur Unterstützung genutzt werden konnte, hinaufzugehen. Die Anzahl der erklommenen Stufen wurde nach 1, 2 und 3 Minuten festgehalten. Unmittelbar vor Beginn des 3MSCT, unmittelbar nach dessen Beendigung und 2 Minuten danach wurden Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung mit dem Pulsoximeter gemessen.</p> <p><u>Lungenfunktionsprüfungen</u></p> <p>Die respiratorischen Funktionen einschließlich forcierte expiratorische Zeit (FET), forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (FEV1), forcierte inspiratorische Vitalkapazität (FIVC), forcierte Vitalkapazität (FVC) und maximal erreichbares Atemvolumen (MVV) wurden gemäß den Standards der American Thoracic Society gemessen.</p> <p><u>Anthropometrische Messungen</u></p> <p>Zur Bestimmung der Körpergröße (Stehgröße und Größe im Sitzen) wurde eine zweite Messung vorgenommen. Wenn sie von der ersten Messung um mehr als 1 cm abwich, folgte noch eine dritte Messung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stehgröße</li> <li>• Länge</li> <li>• Größe im Sitzen</li> <li>• Gewicht</li> </ul> <p>Ferner wurde die normalisierte Stehgröße und die Wachstumsrate berechnet.</p> <p><u>MPS Health Assessment Questionnaire</u></p> <p>Der Gesundheitsfragebogen MPS HAQ war bei Patienten unter 14 Jahren durch die Eltern oder einen Vormund auszufüllen. Um die Variabilität zu minimieren, sollten der Fragebogen bei der Eingangsvisite und weitere Fragebögen stets von der gleichen Person ausgefüllt werden. Der MPS HAQ ist ein aus 52 Fragen bestehendes Instrument zur Bestimmung der Funktions- und Leistungsfähigkeit bei Kindern und Erwachsenen mit MPS. Er entstand ursprünglich zur Auswertung der Eigenständigkeit und der Mobilität von MPS I-Patienten und kommt zurzeit im internationalen MPS I Register zur Anwendung. Zertifizierte Übersetzungen von Fragebögen aus dem Englischen in andere Sprachen wurden nach Bedarf in verschiedenen Regionen bereitgestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Punktezahl in der Domäne "Eigenständigkeit" wurde aus den Ergebnissen bei den ersten 27 Fragen berechnet. Dazu gehören Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Körperpflege, Zähneputzen und Toilettengang:</li> </ul> $\text{Self-care Domain Score} = \frac{\text{Sum of scores from the first 27 questions}}{27 - \# \text{ of missed questions in these questions}}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Punktezahl in der Domäne "Mobilität" wurde aus 10 Fragen über Mobilität, Gehen und Treppensteigen berechnet:</li> </ul>
--	--	--

	<p style="text-align: center;"><i>Mobility Domain Score = <math>\frac{\text{Sum of scores from questions 28 through 32, 35 through 39}}{10 - \# \text{ of Missed questions from these 10 questions}}</math></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Domäne „Unterstützung durch Betreuer“ wurde die Punktezahl als Summe der Antworten auf die Fragen 40 bis 52 ermittelt.</li> </ul> <p>Eine höhere Punktezahl in einer dieser Domänen entspricht einer stärkeren Einschränkung der Funktionalität. Die Fragen Nr. 33 und 34 (Verwendung eines Rollstuhls und von Gehhilfen) werden zwar auch als mobilitätsbezogen betrachtet, kommen jedoch bei der Berechnung der Punktezahl in der Domäne „Mobilität“ nicht zur Anwendung.</p> <p><u>Sicherheitsparameter</u></p> <p>Die Bestimmung der Sicherheit in dieser Studie beruht auf der Auswertung von UE, Begleitmedikationen, klinische Laborprüfungen, Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule, EKG, Echokardiogrammen, Messungen der Vitalkapazität, körperlichen Untersuchungen und Immunogenitätstests.</p> <p><u>Datenerhebungszeiten</u></p> <p>Die Studie besteht aus 2 Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teil 1: Randomisiert und doppelblind bis zur Bestimmung der optimalen Elosulfase alfa-Dosis auf Grundlage der finalen primären Wirksamkeitsanalyse aus MOR-004</li> <li>Teil 2: offene Behandlung mit Elosulfase alfa mit einer einheitlichen optimalen Dosis</li> </ul> <p>In Teil 1 unterzogen sich die Patienten alle 12 Wochen Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen einschließlich Keratansulfat und Kreatinin im Urin, körperlichen Untersuchungen, klinischen Laborprüfungen, Immunogenitätstests und gegebenenfalls Schwangerschaftstests. Der 6MWT und der 3MSCT wurden in den Wochen 12 und 24 durchgeführt und danach alle 24 Wochen. Ferner wurden anthropometrische Parameter gemessen und Atmungsfunktionsprüfungen durchgeführt. Der MPS HAQ wurde ausgefüllt, und alle 24 Wochen wurden Blutproben zur Bestimmung exploratorischer Biomarker genommen. Der Patient Impression Questionnaire musste zur Beurteilung der gefühlten Einschränkung und einer Besserung von den Patienten eine Stunde (<math>\pm</math> 15 Minuten) nach dem zweiten 3MSCT bei der Eingangsvsitede und in Woche 24 ausgefüllt werden.</p> <p>In Teil 2 wurden alle 24 Wochen Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfungen einschließlich Keratansulfat und Kreatinin im Urin, körperliche Untersuchungen, klinische Laborprüfungen, Immunogenitätstests und gegebenenfalls Schwangerschaftstests durchgeführt. Der MPS HAQ wurde ausgefüllt, anthropometrische Parameter wurden gemessen und alle 24 Wochen wurden Blutproben zur Bestimmung exploratorischer Biomarker genommen. Prüfungen der respiratorischen Funktion, EKG, ECHO, 6MWT und 3MSCT wurden im Verlauf des zweiten Teils der Studie alle 48 Wochen durchgeführt.</p> <p>In ausgewählten Prüfzentren wurden alle 24 Wochen audiometrische Prüfungen vorgenommen. Alle 72 Wochen (etwa alle 18 Monate) wurden Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule, Lendenwirbelsäule und – bei Patienten im Alter von <math>\leq 20</math> Jahren – der unteren Extremitäten gemacht. Die Vitalzeichen wurden unmittelbar vor, während und unmittelbar nach jeder Infusion des Prüfpräparats gemessen. Zur Gewährleistung einer geeigneten Dosierung wurde das Gewicht der Patienten alle 4 Wochen bestimmt.</p>
--	--

Im gesamten Verlauf der Studie wurden UE und Veränderungen der Begleitmedikation festgehalten.

**Tabelle 9.5.1.1: Zeitlicher Ablauf**

Beurteilung und Ereignisse <sup>e</sup>	Base-line <sup>e</sup>	Teil 1: Verblindete Behandlungsphase <sup>a</sup>					Teil 2: Offene Behandlungsphase					Untersuchung Studienende/ Studienabbruc
		Woche 0 und wöchentlich	Alle 4 Wochen	Woche 12	Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)	Alle 24 Wochen	Wöchentl. oder 14tägig <sup>e</sup>	Alle 4 Wo.	Alle 24 Wo.	Alle 48 Wo.	Alle 72 Wo.	
Einverständniserklärung	X											
Prüfung Einschluss-/ Ausschlusskriterien	X											
Weiterhin unerwünschte Ereignisse (wie in MOR-004)	X											
Vitalzeichen <sup>f</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Körpergewicht (Vorbereitung des Studienpräparats)	X		X	X	X	X		X	X	X	X	
Körperliche Untersuchung <sup>g</sup>	X			X	X	X			X	X	X	X
Audiometrische Untersuchung <sup>g</sup>	X					X			X	X	X	
Anthropometrische Messungen <sup>g</sup>	X					X			X	X	X	X
6-Minuten-Gehstest (6MWT) <sup>g</sup>	X			XX		XX				XX		XX
3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) <sup>g</sup>	X			XX		XX				XX		XX
Lungenfunktionsprüfungen	X					X				X		X
Elektrokardiogramm <sup>h</sup>	X									X		X
Echokardiogramm <sup>h</sup>	X									X		X
Röntgenbild der Halswirbelsäule (Flexion/Extension) <sup>i</sup>	X										X	X
Röntgenbild der Lendenwirbelsäule und der unteren Extremitäten <sup>i</sup>	X										X	X
MPS-Gesundheitsfragebogen	X					X			X	X	X	X
Patient Impression Questionnaire <sup>e</sup>	X					X						
Klinische Labortests <sup>a</sup>	X			X	X	X			X	X	X	X

Beurteilung und Ereignisse <sup>e</sup>	Base-line <sup>e</sup>	Teil 1: Verblindete Behandlungsphase <sup>a</sup>					Teil 2: Offene Behandlungsphase					Untersuchung Studienende/ Studienabbruc
		Woche 0 und wöchentlich	Alle 4 Wochen	Woche 12	Alle 12 Wochen (nach Wo. 12)	Alle 24 Wochen	Wöchentl. oder 14tägig <sup>e</sup>	Alle 4 Wo.	Alle 24 Wo.	Alle 48 Wo.	Alle 72 Wo.	
Keratansulfat und Kreatinin im Urin <sup>a</sup>	X			X	X	X			X	X	X	X
Entzündungsmarker im Blut	X					X			X	X	X	X
Biochemische Marker des Knochen- und Knorpelstoffwechsels im Blut	X					X			X	X	X	X
Schwangerschaftstest (Urin) <sup>b</sup>	X			X	X	X			X	X	X	X
Immunogenitätstest <sup>c</sup>	X			X	X	X			X	X	X	X
Auswertung unerwünschter Ereignisse <sup>e,f,g</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Begleitmedikamente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Verabreichung der Prüfsubstanz <sup>h</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

<sup>a</sup> Den Patienten und dem Personal der Prüfzentren war die Gruppenzuteilung nicht bekannt.

<sup>b</sup> Nach Festlegung der Dosierung für Teil 2 aufgrund der Ergebnisse von MOR-004 wurde die Verblindung der Patienten und des Personals der Prüfzentren aufgehoben und alle Patienten begannen die Behandlung mit 2,0 mg/kg/Woche.

<sup>c</sup> Für die Untersuchungen war ein Fenster von ± 3 Tagen vorgesehen. Sofern nicht anders angegeben, können die alle 12, 24 und 48 Wochen durchgeführten Auswertungen bis zu 5 Tagen vor Infusion des Prüfpräparats vorgenommen werden. Gegenstand weiterer

## Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

		<p>Beurteilungen waren Gesundheitszustand und Entwicklungsstand der Patienten. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Auswertungen vor der Infusion des Prüfpräparats vorgenommen.</p> <p><sup>d</sup> Vor Durchführung studienspezifischer Aktivitäten wurde eine Einverständniserklärung eingeholt (bei der letzten Untersuchung der vorausgehenden Studie nicht durchgeführte Auswertungen). Die Auswertungen bei der letzten Untersuchung in der Studie MOR-004 dienten als Baseline für MOR-005. Sofern nicht anders angegeben, erfolgten die Baseline-Auswertungen für MOR-005 innerhalb von 10 Tagen vor der Infusion in Woche 0 dieser Studie. Die erste Untersuchung in MOR-005 erfolgte am gleichen Tag wie die letzte Untersuchung in MOR-004.</p> <p><sup>e</sup> In Teil 2 erhielten alle Patienten 2,0 mg/kg/Woche.</p> <p><sup>f</sup> Am Tag der Infusion wurden die Vitalzeichen zu den folgenden Zeitpunkten gemessen: Nach einer 5minütigen Ruhepause unmittelbar (&lt; 30 min) vor Beginn der Infusion, unmittelbar vor jeder Veränderung der Infusionsrate bis zum Erreichen der maximalen Infusionsrate, stündlich einmal während der Infusion, unmittelbar (&lt; 30 min) nach dem Ende der Infusion und mindestens 60 Minuten (+ 15 Minuten) nach der Infusion.</p> <p><sup>g</sup> Zur körperlichen Untersuchung gehörte eine neurologische Untersuchung. Ferner wurde festgestellt, ob der Patient an einer Hornhauttrübung litt.</p> <p><sup>h</sup> In ausgewählten Prüfzentren fanden audiometrische Untersuchungen statt.</p> <p><sup>i</sup> Bei den anthropometrischen Messungen wurden Stehgröße, Länge, Größe im Sitzen und Gewicht bestimmt. Bei jeder Bestimmung der Größe wurde eine zweite Messung vorgenommen und bei einem Unterschied &gt; 1 cm zwischen den beiden Messungen folgte noch eine dritte Bestimmung.</p> <p><sup>j</sup> Am gleichen Tag wurde nur 1 Test durchgeführt. Der 6MWT wurde vor dem 3MSCT und nicht am gleichen Tag durchgeführt. Die 6 MWTs und 3 MSCTs wurden in den 5 Tagen vor Infusion des Prüfpräparats in folgender Reihenfolge vorgenommen: 6MWT, 3MSCT, 6 MWT, 3MSCT. Die Baseline-Belastungstests wurden innerhalb von 8 Tagen vor der Infusion in Woche 0 durchgeführt. Der Zeitplan für die Auswertung der Belastbarkeit in MOR-004 (Woche 24) hatte Vorrang gegenüber der Ansetzung von Belastungstests in MOR-005 (MOR-005-Baseline). In Teil 1 erfolgten diese Bestimmungen bei den Untersuchungen in den Wochen 12 und 24, danach alle 24 Wochen. In Teil 2 wurden sie alle 48 Wochen durchgeführt. Um Schwierigkeiten bei der Zeitplanung für Woche 12 zu vermeiden, wurden 3 MSCTs innerhalb von 5 Tagen vor den Infusionen in Woche 11 oder Woche 13 durchgeführt. Für die Untersuchung in Woche 24 wurden 3MSCTs innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in Woche 23 vorgenommen. Alle 24 Wochen (in Teil 1) bzw. alle 48 Wochen (in Teil 2) wurden die 6 MWTs und 3MSCTs innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in den angesetzten Untersuchungswochen in der vorausgehenden oder darauffolgenden Woche vorgenommen (z. B. für die Untersuchungen in Woche 48 erfolgten die Belastungstests innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in Woche 47, 48 oder 49).</p> <p><sup>k</sup> Die Daten aus dem innerhalb von 3 Monaten vor der Rekrutierung aufgezeichneten EKG und Echokardiogramm wurden möglicherweise für das Baseline-EKG und Baseline-ECHO verwendet, sofern die erforderlichen Datenfelder verfügbar waren.</p> <p><sup>l</sup> Wenn in der Studie MOR-004 Röntgenbilder der HWS, LWS und der unteren Extremitäten aufgezeichnet wurden, wurden jeweils 72 Wochen nach den vorherigen Aufnahmen erneut Röntgenbilder angefertigt. Wenn in der Studie MOR-004 und in den letzten 72 Wochen keine Röntgenbilder der HWS, LWS und der unteren Extremitäten aufgezeichnet wurden, wurden Röntgenbilder zu Beginn der Studie MOR-005 und danach alle 72 Wochen angefertigt. Bei der Abschlussvisite oder bei der Visite nach vorzeitiger Beendigung der Studie wurden Röntgenbilder der HWS, LWS und der unteren Extremitäten aufgezeichnet, wenn die vorausgehenden Aufnahmen über 72 Wochen vor diesen Zeitpunkten gemacht worden waren. Röntgenbilder der unteren Extremitäten wurden nur bei Patienten im Alter von ≤ 20 Jahren angefertigt.</p> <p><sup>m</sup> Der Patient Impression Questionnaire war bei Baseline und nur in Woche 24 innerhalb einer Stunde (± 15 min) nach dem zweiten MSCT (in Teil 1) auszufüllen.</p> <p><sup>n</sup> Die klinischen Labortests umfassten Hämatologie, Chemie und Hamalanalyse. Die Proben wurden vor Verabreichung des Prüfpräparats genommen.</p> <p><sup>o</sup> Die Proben wurden dem ersten Morgenurin entnommen.</p> <p><sup>p</sup> Nur bei Patientinnen im gebärfähigen Alter. In unklaren Situationen wurden weitere Schwangerschaftstests durchgeführt. Bei einem positiven oder fraglichen Ergebnis des Urintests wurde ein Bluttest durchgeführt.</p> <p><sup>q</sup> Vor den Infusionen des Prüfpräparats wurden Blutproben zur Bestimmung der Immunogenität genommen. Dabei wurde auf spezifische Gesamtantikörper (TAB) gegen BMN 110, neutralisierende Antikörper (NAb), Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin E (IgE), Immunglobulin M (IgM) und Gesamt-IgE geprüft. Auf Gesamt-IgE wurde bei allen Patienten nur zu Beginn der Studie geprüft. Im Falle eines negativen Befunds für TAB, entfiel bei dieser Probe die Bestimmung von NAb, IgG und IgM.</p> <p><sup>r</sup> Bei der Eingangsvisite der Studie MOR-005 wurden UE ab Beginn der Infusion festgehalten. In MOR-004 aufgetretene und weiterhin bestehende UE wurden zu Beginn von MOR-005 aufgezeichnet. SUE wurden ab der ersten Infusion des Prüfpräparats und nach der letzten Visite</p>
--	--	---

		<p>noch 30 Tage lang aufgezeichnet. In MOR-005 wurden SUE jedoch nur nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung und nach Auftreten des SUE vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats, aber 30 Tage NACH Teilnahme an MOR-004 berichtet.</p> <p><sup>s</sup> Bei Patienten mit einem möglicherweise in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehenden SUE oder mit einem anderen, aus der Sicht des Prüfarztes bedrohlichen UE wurden weitere Blutproben entnommen und auf PK, Immunogenität oder andere sicherheitsrelevante Werte geprüft.</p> <p><sup>t</sup> Das Prüfzentrum musste nach der Infusion 48 Stunden lang in telefonischem Kontakt mit dem Patienten bleiben, um seinen Gesundheitszustand zu überwachen.</p> <p><sup>u</sup> Patienten, bei denen eine schwerwiegende Infusionsreaktion oder eine Infusionsreaktion auftrat, die eine Unterbrechung oder Beendigung der Infusion erforderlich machte, wurden weitere Blutproben entnommen und folgende Tests durchgeführt: Komplementkomponente 4, Serumtrypsin, Gesamt-IgE und substanzspezifisches IgE. Proben für die Prüfung auf Komplementkomponente 4, Serumtrypsin und Gesamt IgE wurden kurz nach Unterbrechung oder Beendigung der Infusion genommen. Da rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-6-sulfatase (rhGALNS) diese Tests beeinträchtigt, wurde eine Probe für substanzspezifische IgE erst 6 - 8 Stunden nach der Infusion genommen. Die Probe wurde bevorzugt am Tag nach der Infusionsreaktion genommen, was aber nicht immer durchführbar war. Im Falle einer positiven Probe wurde das verbleibende Serum für eine weitere Bestimmung der substanzspezifischen IgE verwendet.</p> <p><sup>v</sup> Die Infusionen des Prüfpräparats wurden wöchentlich (alle 7± 3 Tage) verabreicht, mit einem Intervall von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Kalendertagen.</p> <p><sup>w</sup> Die erste Verabreichung des Studienpräparats im Rahmen dieses Protokolls (MOR-005, Woche 0) erfolgte zu Baseline (Abschlussvisite [Woche 24] von MOR-004) ± 3 Tage.</p> <p><u>Schulung der Prüfarzte</u></p> <p>Der für die Belastungsproben (6MWT und 3MSCT) zuständige Ärztstab unterzog sich bei MOR-004 einem Zertifizierungs- und Schulungsprogramm, das aus einem ersten Prüfarztetreffen und aus mindestens 2 lokalen Schulungsveranstaltungen bestand. Die Prüfzentren und das zuständige Personal wurden im Rahmen dieses Programms zertifiziert. In den meisten Zentren wurde das Programm noch vor der Aufnahme des ersten Patienten durchgeführt.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zur Ermittlung der subjektiven Wahrnehmung des Patienten bezüglich seiner Einschränkung oder Besserung als exploratorisches Ziel wurde in Teil 1 bei der Eingangsvsiste und bei der Untersuchung in Woche 24 eine Stunde (±15 Minuten) nach dem zweiten 3MSCT ein Patient Impression Questionnaire (PIQ) ausgefüllt.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl in dieser Studie beruht auf den Patienten, die in MOR-004 aufgenommen wurden und die Studie abgeschlossen haben. Es handelte sich um 175 Patienten.</p> <p>In der Studie MOR-004 liegt der Fallzahl die Annahme zugrunde, dass im 6MWT die Standardabweichung der Gehstrecke 65 m beträgt, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Wir gingen davon aus, dass ca. 162 Patienten (54 in jeder Gruppe) genügen müssten, um im 6 MWT bei der mittleren Gehstrecke einen Unterschied von 40 m nachweisen zu können (Power &gt;90 %). Zur Anpassung der Multiplizität wurde das Hochberg-Verfahren verwendet. Im Vergleich zur SD einer ähnlichen Population in einer früheren Studie (45 - 61 m in den Wochen 24 - 48) wurde eine SD von 65 m als konservativ betrachtet.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine formelle Zwischenanalyse war nicht geplant.</p> <p>Eine unverblindete Analyse der Studie MOR-005 für eine Kurzfassung des CSR sollte durchgeführt werden, wenn der letzte Patient MOR-004 abgeschlossen hat. Die Kurzfassung des CSR war Teil des Zulassungsantrags für Elosulfase alfa und enthielt zusammenfassende Angaben zur Sicherheit und eine Zusammenfassung ausgewählter Wirksamkeitseindpunkte wie</p>

		<p>6MWT, 3MSCT, normalisierter KS-Gehalt des Urins, RFTs und anthropometrische Endpunkte bis zum 4. 1. 2013. Zur Aktualisierung der Wirksamkeitsanalysen in den eingereichten Unterlagen wurde am 13. 9. 2013 eine zweite Analyse durchgeführt. Zur Veröffentlichung wurde eine weitere Analyse durchgeführt nachdem alle Patienten die 120wöchige Behandlung abgeschlossen hatten (MOR-005 und MOR-005 mit Nachbeobachtung) (17. 10. 2016). Ein unabhängiges Statistikzentrum führte etwa alle 4 Monate Analysen durch, die einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (DMC) zugeleitet wurden. Der Umfang der Analysen wurde in einem DMC-Dokument dargestellt. Das DMC hatte Zugriff auf die Zuordnung der einzelnen Patienten zu den verschiedenen Gruppen. Um ein mögliches Bias bei der Durchführung der Studie zu minimieren, hatten das ISC und die Mitglieder des DMC keinen direkten Kontakt mit dem Personal des Studienzentrums oder den Patienten. Entsprechend der Satzung des DMC, wurden BioMarin wichtige Sicherheitsprobleme und Empfehlungen zur Veränderung oder zum Abschluss der Studie aufgrund der Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter mitgeteilt. Protokolle aller Sitzungen wurden vom DMC während der gesamten Studiendauer aufbewahrt und von BioMarin nach Abschluss der Studie archiviert. Weitere Angaben zu diesem Thema sind der DMC-Satzung zu entnehmen.</p> <p><u>Kriterien für den Studienabbruch</u></p> <p>Der Prüfarzt oder BioMarin kann Patienten nach eigenem Ermessen von der Studie oder der Behandlung ausschließen. Gründe für einen Ausschluss aus der Studie oder der Behandlung sind unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegendes oder inakzeptables UE</li> <li>• Klinisch signifikante Anomalie von Laborwerten</li> <li>• Patient benötigt Arzneimittel oder medizinische Maßnahmen, die laut Protokoll nicht erlaubt sind</li> <li>• Patient hält sich nicht an die im Protokoll aufgeführten Anforderungen der Studie</li> <li>• Patient wurde versehentlich in die Studie aufgenommen und erfüllt die Einschlusskriterien nicht</li> <li>• Patient wird bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren</li> <li>• Patientin wird schwanger</li> </ul> <p>Im Falle eines Studienabbruchs sollte der Patient gefragt werden, ob er einer Teilnahme an der Auswertung der Studie für die verbleibende Studiendauer zustimmt, vorausgesetzt dass diese Teilnahme nach dem Urteil des Prüfarztes keine schädliche Wirkung auf die Gesundheit, Sicherheit oder das Wohlbefinden des Patienten hat.</p> <p>Der Prüfarzt muss jeden Patienten aus der Studie nehmen, der dies wünscht. Nach Möglichkeit sollten die für den ETV aufgeführten Tests und Bestimmungen durchgeführt werden. Vor dem vorzeitigen Ausschluss eines Patienten aus der Studie muss sich der Prüfarzt mit dem Medical Monitor von BioMarin in Verbindung setzen.</p> <p>BioMarin behält sich das Recht vor, die Studie aus klinischen oder administrativen Gründen abubrechen und einen Prüfarzt oder ein Prüfzentrum wegen einer geringen Fallzahl oder wegen Noncompliance von einer weiteren Teilnahme auszuschließen.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Randomisierungsmethode	IWRS oder IVRS

## Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

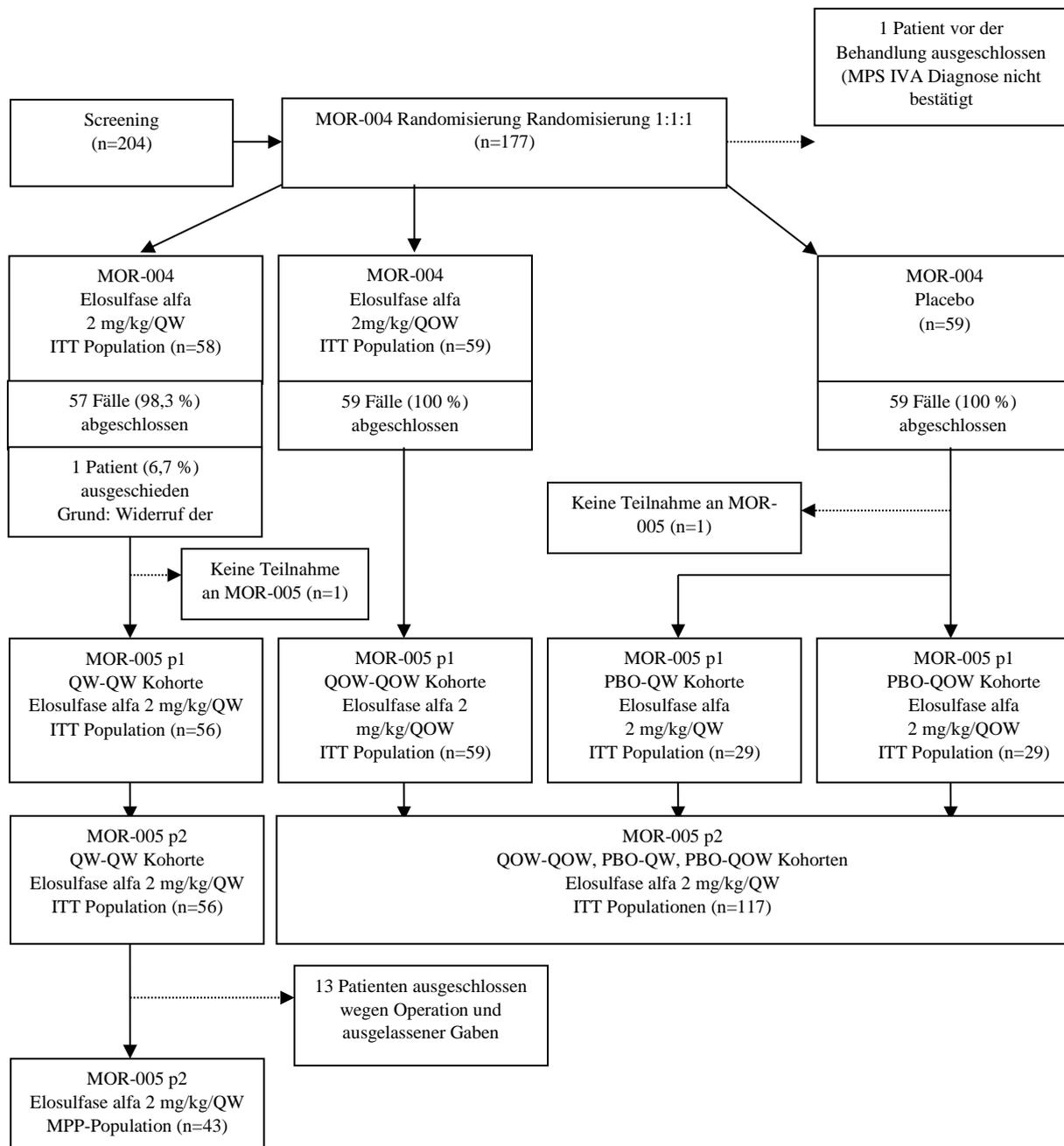
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten, welche die Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen und vorher in der Studie MOR-004 mit 2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche Elosulfase alfa behandelt wurden, erhalten bei Aufnahme in MOR-005 die gleiche Dosis. Patienten, die in MOR-004 zur Placebogruppe randomisiert wurden, werden 1:1 zu 2,0 mg/kg/Woche oder 2,0 mg/kg jede zweite Woche umrandomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Randomisierungsschema wurde durch einen unabhängigen Drittanbieter erstellt, so dass die Patienten, die Prüfarzte, das klinische Studienpersonal und die Mitarbeiter des Sponsors verblindet waren.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde durch unabhängige Dritte erstellt, und die Patienten wurden den Behandlungen innerhalb der Studienzentren entsprechend dem Randomisierungsschema zugeteilt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet? Wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Teil 1 der Studie war doppelblind und die Patienten, Prüfarzte, das Personal der Prüfzentren und BioMarin hatten keine Kenntnis von der Gruppenzuordnung. Elosulfase alfa und das Placebo waren äußerlich nicht zu unterscheiden. Das Placebo enthielt die auch in der Formulierung von Elosulfase alfa verwendeten Hilfsstoffe. Das Studienpräparat war durch eine Studiennummer und eine einmalige Identifikationsnummer gekennzeichnet. Im Falle eines schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen UEs, bei dem die Behandlung bei bekannter Gruppenzuordnung ermittelt oder signifikant verändert worden wäre, konnte die Verblindung des Prüfarztes auf dessen Verlangen unverzüglich aufgehoben werden, was in der Studie allerdings nicht vorkam. Nach Aufhebung der Verblindung für die finale primäre Wirksamkeitsanalyse der Studie MOR-004 wurde BioMarin bezüglich der Gruppenzuteilung in MOR-005 entblindet. Die Patienten, Prüfarzte und das Personal des Prüfzentrums hatten weiterhin keine Kenntnis der Gruppenzuteilung, bis die optimale Elosulfase alfa-Dosis festgelegt worden war.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant

<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Zu den Wirksamkeitskriterien gehörten Ausdauertests (6MWT und 3MSCT), die auf Kreatinin normalisierte KS-Konzentration im Urin, RFT, anthropometrische Messungen, MPS HAQ sowie Röntgenbilder der Lendenwirbelsäule und der unteren Extremitäten.</p> <p><u>6MWT, 3MSCT, normalisierte KS-Konzentration im Urin, Prüfung der respiratorischen Funktion</u></p> <p>In der Hauptstudie MOR-004 wurden bei der ITT-Population im Rahmen der primären Analyse mehrmalige ANCOVA-Messungen der in Woche 24 beobachteten Veränderungen gegenüber Baseline durchgeführt. Diese Veränderungen wurden im Studienbericht angegeben. Da alle Patienten in Teil 2 der Studie MOR-005 lange Zeit 2,0 mg/kg/Woche erhielten, wurden für diesen Abschlussbericht keine statistischen Prüfungen vorgenommen. Die Daten wurden nach randomisierten Gruppen und nach Untersuchungen zusammengefasst. Ebenso wurde mit allen nach Untersuchungen gepoolten randomisierten Gruppen verfahren. Veränderungen und prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline wurden deskriptiv nach Untersuchung und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Als Baseline wurde der Behandlungsbeginn in Studie MOR-004 festgelegt. Beispiele für Mittelwerte der Veränderungen gegenüber Baseline und ihre Standardfehler nach Behandlung bei protokollgemäßen Untersuchungen werden für alle Behandlungsgruppen in Form von Liniendiagrammen dargestellt.</p> <p><u>Anthropometrische Messungen</u></p> <p>In der Hauptstudie MOR 004 wurden als primäre Analyse in der ITT-Population mehrmalige ANCOVA-Messungen der Veränderungen der Wachstumsrate gegenüber Baseline vorgenommen. Diese Analyse beschränkte sich auf männliche Patienten im Alter von <math>\leq 18</math> Jahren und weibliche Patienten im Alter von <math>\leq 15</math> Jahren.</p> <p>Die geschätzten Mittelwerte der kleinsten Quadrate und die Konfidenzintervalle für die Behandlungsgruppen bei den einzelnen protokollgemäßen Untersuchungen wurden in Tabellenform dargestellt. In Teil 1 und 2 der Studie MOR-005 werden deskriptive Statistiken aller anthropometrischen Messungen (Stehgröße, Länge, Größe im Sitzen, Gewicht, normalisierte Stehgröße, Wachstumsrate) bei den protokollgemäßen Untersuchungen angeboten.</p>
<b>12b</b>	Weitere 'Analysen, z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Supportive Analyse</u></p> <p>Zur Durchführung der Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte wurde die MPP-Population herangezogen.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Im Protokoll der Studie MOR-005 waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen.</p>
<b>Ergebnisse</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (einschließlich Flow Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) die geplante Behandlung/Intervention wirklich erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden <sup>1</sup> (MPP-Analyse)	PBO-QOW a) 29 (100%), b) 29 (100%), c) <sup>1</sup> 20 (69%)  PBO-QW a) 29 (100%), b) 29 (100%), c) <sup>1</sup> 19 (65,5%)  QOW-QOW a) 59 (100%), b) 59 (100%), c) <sup>1</sup> 42 (71,2%)  QW-QW a) 56 (100%), b) 56 (100%), c) <sup>1</sup> 43 (76,8%)  Gesamt a) 173 (100%), b) 173 (100%), c) <sup>1</sup> 124 (71,7%)
<b>13b</b>	Bei jeder Gruppe: Beschreibung von aus den Augen verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung, mit Angabe von Gründen	PBO-QOW: 1 (3,4%): Abbruch durch den Patienten PBO-QW: 1 (3,4%): Bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren QOW-QOW: 4 (6,8%): Abbruch durch den Patienten, 3 (5,1%) unerwünschtes Ereignis, 1 (1,7%) bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren, 1 (1,7%) andere Gründe QW-QW 2 (3,6%) Abbruch durch den Patienten, 1 (1,8%) unerwünschtes Ereignis Gesamt 7 (4,0%) Abbruch durch den Patienten, 4 (2,3%) unerwünschtes Ereignis, 2 (1,2%) bei der Nachbeobachtung aus den Augen verloren, 1 (0,6%) andere Gründe
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Rekrutierung der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 12. 7. 2011 und dem 16. 6. 2016 durchgeführt.
<b>14b</b>	Nähere Angaben zum Grund für den Abschluss oder die Beendigung der Studie	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p><b>a: Gemäß CONSORT 2010.</b>  3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; UE: unerwünschtes Ereignis;  ANCOVA: Kovarianzanalyse; CSR: klinischer Studienbericht; DMC: Datenüberwachungskomitee; EKG:</p>		

Elektrokardiogramm; ETV: Untersuchung bei Studienabbruch; FET: forcierte expiratorische Zeit; FIVC: forcierte inspiratorische Vitalkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Sekundenvolumen; GALNS: N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase; ITT: Intention-to-treat; i.v.: intravenös; IVRS: Sprachdialogsystem; IWRS: Web-basiertes Sprachdialogsystem; KS: Keratansulfat; MPP: Modified per protocol; MPS HAQ: Gesundheitsfragebogen für Mucopolysaccharidose; MPS: Mucopolysaccharidose; MVV: maximal erreichbares Atemvolumen; PBO: Placebo; PIQ: Patient Impression Questionnaire; QOW: jede zweite Woche; QW: pro Woche; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAP: statistischer Analysenplan; v: Version

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



ITT: Intention to treat; MPS IVA: Mucopolysaccharidose IVA; PBO: Placebo; QW: pro Woche; QOW: jede zweite Woche

Abbildung 17: Patientenfluss in Studie MOR-004/005

**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials*

*auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---