

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Elosulfase alfa

Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Einführung	9
2 Nutzenbewertung	10
2.1 Fragestellung.....	10
2.2 Zulassungsbegründete Studien.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	12
2.4 Studiencharakteristika	12
2.4.1 MOR-005.....	12
2.4.2 MOR-001	17
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	20
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	20
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	22
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	22
2.5.4 Statistische Methoden.....	30
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	36
2.6.2 Mortalität.....	42
2.6.3 Morbidität.....	42
2.6.4 Sicherheit	54
2.6.5 Sensitivitätsanalysen.....	59
2.6.6 Subgruppenanalysen	61
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	62
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Elosulfase alfa.....	62
3.2 Design und Methodik der Studie	62
3.3 Wirksamkeit	66
3.4 Sicherheit.....	69
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
5 Zusammenfassung der Bewertung	72
Referenzen	74
Anhang	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht weiterer supportiver Studien zu Elosulfase alfa	11
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie MOR-005.....	12
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie MOR-001.....	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention Elosulfase alfa.....	20
Tabelle 5:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	20
Tabelle 6:	Beschreibung des Endpunktes der Kategorie Mortalität.....	22
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität.....	23
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	28
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben zur Studie MOR-005.....	36
Tabelle 10:	Dauer der Therapie und Anzahl an Protokollverletzungen in der Studie MOR-004/005 (Sicherheitspopulation MOR-004/005).....	37
Tabelle 11:	Demographische Daten zur Studienpopulation von MOR-004/005 bezogen auf die ITT-Population zur MOR-004-Baseline und Studie MOR-001	39
Tabelle 12:	Baseline-Charakteristika der Studien MOR-004/005 und MOR-001 bezogen auf die ITT-Population zu MOR-004-Baseline	40
Tabelle 13:	Vorerkrankungen nach Preferred Term für die MOR-004/005-ITT-Population.....	42
Tabelle 14:	Ergebnisse des primären Endpunktes 6MWT (ITT-Population; Studien MOR-004/005 und MOR-001, Studienbericht).....	43
Tabelle 15:	Ergebnisse des primären Endpunktes 6MWT (MOR-004/005-QW-QW vs. MOR-001, Woche 76, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014).....	44
Tabelle 16:	Ergebnisse des primären Endpunktes 6MWT (MOR-004/005-QW-QW vs. MOR-001, Woche 120, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014)	45
Tabelle 17:	Änderungen der Studien MOR-001 und MOR-005 Studie zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (6MWT) in Woche 76 und Woche 120 (ITT-Population)	45
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt Stehhöhe (z-Werte) (ITT-Population; Studien MOR-004/-005).....	46
Tabelle 19:	Ergebnisse zum Endpunkt Rollstuhlnutzung aus dem Studienbericht der Studie MOR-005.....	48
Tabelle 20:	Veränderung in der Häufigkeit der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen in den Studien MOR-001 und MOR-004/005	49
Tabelle 21:	Vergleich der Veränderung in der Häufigkeit der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen der Studien MOR-001 (MOR-001-ITT-Population) und MOR-004/005 (MOR-005 ITT QW-QW Population)	49
Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt Nutzung von Gehhilfen (des MPS HAQ) aus dem Studienbericht der Studie MOR-005	50
Tabelle 23:	Ergebnisse zum Endpunkt FEV1 (ITT-Population; Studien MOR-004/005, Studienbericht).....	51
Tabelle 24:	Ergebnisse des primären Endpunktes FEV1 (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001 Studie, Woche 76, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014).....	53

Tabelle 25: Ergebnisse des primären Endpunktes: FEV1 (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001, Woche 120, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014)	53
Tabelle 26: Änderungen der Studien MOR-001 und MOR-005 zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich des FEV1 in Woche 76 und Woche 120 (ITT-Population)	54
Tabelle 27: Inzidenz von UE und SUE (Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; deskriptive Statistik)	55
Tabelle 28: UE mit einer Inzidenz ≥ 20 % in mindestens einer der beiden Gruppen (Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)	55
Tabelle 29: SUE mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einer der beiden Gruppen (Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)	56
Tabelle 30: UE von besonderem Interesse „Inzidenz Überempfindlichkeitsreaktionen“ (Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)	57
Tabelle 31: UE von besonderem Interesse „Inzidenz infusionsassoziierte Reaktionen“ (Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der Studie MOR-004 und MOR-005.....	13
Abbildung 2: Kumulative Inzidenz von orthopädischen Eingriffen in der Studie MOR-004/005.....	60
Abbildung 3: Patientenfluss der MOR-004/-005 Studie	77

Abkürzungsverzeichnis

3MSCT	3-Minuten-Treppensteigen-Test (3-minute step climbing test)
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
ATS	American Thoracic Society
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Data Monitoring Committee
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FET	Forcierte Expirationszeit (Forced Expiratory Time)
FEV1	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FIVC	Forcierte inspiratorische Vitalkapazität (Forced Inspiratory Vital Capacity)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
GAG	Glykosaminoglykane
GALNS	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IAR	Infusionsassoziierte Reaktion(en)
ITT	Intention-to-treat
k.A.	keine Angabe(n)
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MPP	Modified Per Protocol
MPS	Mukopolysaccharidose
MPS IVA	Mukopolysaccharidose Typ IVA
MPS HAQ	Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire
MVV	maximal erreichbares Atemzeitvolumen
N	Anzahl
n.b.	nicht bestimmbar
PBO	Placebo
PP	Per Protocol

PT	Preferred Term(s)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOW	jede zweite Woche
QW	einmal wöchentlich
RCT	randomisierte kontrollierte Studie(n) (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende(s) Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
uKS	urinäres Keratansulfat
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Elosulfase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatz-nutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elosulfase alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Elosulfase alfa in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 18. September 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Dezember 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Die Mukopolysaccharidose Typ IVA (MPS IVA, Morbus Morquio A) ist eine lysosomale Speichererkrankung, die auf eine Defizienz des Enzyms Galactosamin-6-Sulfatase zurückzuführen ist. Infolge dieses Enzymdefekts kommt es zu einer Anreicherung der nicht oder partiell abgebauten Mukopolysaccharide in den Körperzellen, welche dadurch zunehmend in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Anders als bei anderen MPS-Typen findet beim Morbus Morquio die Speicherung ausschließlich in Bindegewebszellen statt. Dabei sind weder das Zentralnervensystem noch Leber und Milz betroffen [11].

Diagnostiziert wird die Erkrankung anhand einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einer Röntgenuntersuchung des Skeletts, ophthalmologischen Untersuchungen und der Analyse des Urins auf Glykosaminoglykane (GAG). Die Diagnosestellung kann komplex sein und erfordert die Übereinstimmung klinischer, radiologischer und laborchemischer Ergebnisse. Das Screening auf GAG im Urin ist bei Patienten mit MPS IVA problematisch, weshalb sich bei klinischem Verdacht eine Messung der GALNS-Enzymaktivität in Leukozyten oder kultivierten dermalen Fibroblasten anschließen sollte. Zusätzlich kann bei einigen Patienten eine molekulare genetische Testung zur Diagnosesicherung eingesetzt werden.

Die Schwere der Erkrankung kann sehr unterschiedliche Ausprägungen annehmen. Während es zum einen möglich ist, dass die Krankheit aufgrund fehlender Beschwerden erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird, können Patienten im frühen Kindesalter bereits deutliche körperliche Anzeichen aufweisen [11]. Zudem ist das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung sehr variabel. Im Vordergrund der Symptome stehen schwere Skelettveränderungen, wie die Deformierung des Brustkorbes, X-Beine, eine Verkürzung des Rumpfes und eine ausgeprägte Krümmung der Wirbelsäule. Zu den typischen klinischen Manifestationen können u. a. eine Veränderung des Gesichtsausdrucks (Verbreiterung des Mundes, Vergrößerung des Unterkiefers, Abflachung des Nasenrückens), eine starke Verkürzung des Halses und Kleinwuchs (schwere Fälle erreichen nur eine Körpergröße von 90 bis 120 cm) gehören [11,26].

Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) in Modul 3 des Dossiers und nach Aussagen der European Medicines Agency (EMA) existiert derzeit keine zugelassene kausale Therapie von Patienten mit MPS IVA. Unterstützende medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der schwerwiegenden Krankheitssymptome, die mit MPS IVA verbunden sind, werden regelmäßig eingesetzt. Dabei handelt es sich um chirurgische Interventionen, Behandlungen von respiratorischen und kardiologischen Komplikationen, antiinfektiöse Therapien, Schmerztherapie, der Einsatz von Heil- und Hilfsmitteln (z. B. Gehhilfen und Rollstühle) zur Unterstützung der Ausdauer und Mobilität bis hin zu palliativen Maßnahmen im Endstadium der Erkrankung.

Elosulfase alfa enthält das rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase (rh GALNS) als Wirkstoff. Es ist in der Dosierung von 2,0 mg/kg einmal wöchentlich in Deutschland zugelassen. Die Enzymersatztherapie ist darauf ausgelegt, den bei den betroffenen Patienten bestehenden ursächlichen Enzymmangel zu substituieren und die Krankheitsprogression durch Katabolisierung von Keratansulfat in den Gewebezellen zu mindern. Versuche, MPS IVA im Rahmen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder einer Knochenmarktransplantation zu behandeln, beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen und haben derzeit keine Verbesserung der biochemischen oder klinischen Krankheitsmanifestation gezeigt [1,9,12].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Elosulfase alfa (Vimizin®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio-A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen.

Elosulfase alfa wurde in der Dosierung 2,0 mg/kg einmal wöchentlich von der EMA 2014 zugelassen.

Elosulfase alfa in der oben genannten Indikation hat bereits eine Nutzenbewertung als Orphan Drug durchlaufen. Die Nutzenbewertung sowie die Beschlussfassung vom 20. November 2014 sind auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht. Die Nutzenbewertung basierte auf einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (MOR-004), welche die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Elosulfase alfa bei Erwachsenen mit einer klinisch diagnostizierten MPS IVA untersuchte. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde als gering angesehen. Als wichtigste Limitation wurde die geringe Studiendauer von 24 Wochen angesehen und die daraus ergebende Limitation bezüglich der Aussagekraft für Langzeiteffekte hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit.

2.2 Zulassungsbegründete Studien

Pivotalstudie: MOR-004

- *MOR-004: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational clinical study to evaluate the efficacy and safety of 2.0 mg/kg/qw and 2.0 mg/kg/every other week elosulfase alfa in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome).*

MOR-004 ist eine multizentrische, multinationale, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa über 24 Wochen bei Patienten mit MPS IVA.

Weitere Studien

Für die frühe Nutzenbewertung führt der pU folgende Studien auf:

- *MOR-005: A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome).* MOR-005 ist eine Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa bei jenen Patienten mit MPS IVA bei Patienten, die die pivotalstudie (MOR-004) erfolgreich abgeschlossen haben.
- *MOR-001: A Multicenter, Multinational, Longitudinal Clinical Assessment Study of Subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome).*

MOR-001 ist eine multizentrische, multinationale Querschnittstudie, die 2011 zur Längsschnittstudie erweitert wurde und zum Ziel hatte, den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu untersuchen. Die Patienten sollen bis zu 10 Jahre in der Studie beobachtet werden. Für die Nutzenbewertung wurden im Dossier entsprechende Daten zum Zeitpunkt nach einem bzw. zwei Jahren nach Studieneintritt vorgelegt.

Eine Übersicht weiterer Studien ist in Tabelle1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht weiterer supportiver Studien zu Elosulfase alfa

Studie	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Anzahl Patienten	Studienpopulation	Dauer	Status
MOR-002	Multizentrische, offene, Phase I/II, Dosis-Eskalationsstudie	Sicherheit der wöchentlichen Infusion bei ansteigender Dosierung	20	MPS IVA; Alter 5–18 Jahre	<u>Dosis-Eskalation:</u> 36 Wochen <u>optionale Weiterführung:</u> 36–48 Wochen; <u>Gesamtdauer:</u> 72–84 Wochen	Abgeschlossen (Feb. 2011)
MOR-100	Multizentrische, offene, Extensionsstudie	Langzeitsicherheit/ Wirksamkeit bei Patienten der Studie MOR-002	17	MPS IVA; Patienten aus der Studie MOR-002 (erfolgreich durchlaufen)	Bis zu 240 Wochen	Abgeschlossen (Juli 2014)
MOR-006	Multinationale, offene, Phase-II-Studie	Sicherheit/Wirksamkeit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich	20 (geplant); 15 eingeschlossen	MPS IVA; Alter \geq 5 Jahre und schwer eingeschränktes Gehvermögen (Unfähigkeit \geq 30 m im 6MWT)	48 Wochen	Abgeschlossen (Okt. 2014)
MOR-007	Multinationale, offene, Phase-II-Studie	<u>Primäre Behandlungsphase:</u> Sicherheit/Verträglichkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/wöchentlich über einen Zeitraum von 52 Wochen; <u>Erweiterungsphase:</u> Langzeitsicherheit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich	15 (derzeit)	MPS IVA < 5 Jahre	<u>Primäre Behandlung:</u> 52 Wochen; <u>Gesamtlaufzeit der Studie inkl. Erweiterungsphase:</u> bis zu 209 Wochen	Abgeschlossen (Feb. 2016)

Studie	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Anzahl Patienten	Studienpopulation	Dauer	Status
MOR-008	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Phase-II-Studie	<u>Primäre Behandlungsphase:</u> Sicherheit Elosulfase alfa 2,0 und 4,0 mg/kg wöchentlich über 27 Wochen; <u>Erweiterungsphase:</u> Langzeitsicherheit Elosulfase alfa 2,0 und 4,0 mg/kg wöchentlich	25	MPS IVA; Alter ≥ 7 Jahre und fähig mind. 200 m zu laufen im 6MWT	<u>Primäre Behandlung:</u> 27 Wochen <u>Erweiterungsphase:</u> bis zu 157 Wochen	Abgeschlossen (Nov. 2014)
MARS	Morquio A Registry Study	Langzeitdaten zur Effektivität und Sicherheit	k.A.	Therapie-naive Patienten und Patienten aus MOR-005 und MOR 007	Mindestens 2, maximal 10 Jahre	Laufend

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Elosulfase alfa [3]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8,9]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie MOR-005 [6,7]
- Studienprotokoll und SAP der Studie MOR-001 [4,5]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basieren auf der Verlängerungsstudie MOR-005, die auf die pivotale Studie MOR-004 folgte, sowie auf dem historischen Vergleich basierend auf der Studie MOR-001 zum natürlichen Verlauf der Erkrankung.

2.4.1 MOR-005

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MOR-005

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Multizentrische, internationale, Verlängerungsstudie zur Untersuchung von zwei Dosierungsregimes von Elosulfase alfa mit Patienten, die die Studie MOR-004 erfolgreich abgeschlossen haben. Die Studie bestand aus zwei Teilen. In der doppelblinden Teil 1 erhielten Patienten, die in der Studie MOR-004 in die beiden Behandlungsarme Elosulfase 2,0 mg/kg einmal wöchentlich (QW) bzw. jede zweite Woche (QOW) randomisiert wurden, weiterhin die gleiche Dosierung von Elosulfase alfa

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>wie in der Studie MOR-004. Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie MOR-004 wurden in eine der beiden Behandlungsarme randomisiert. Die erneute Randomisierung erfolgte im Gegenteil zur Studie MOR-004 nicht stratifiziert nach Alter oder Baseline-6MWT. Das Randomisierungsschema wurde durch einen unabhängigen Drittanbieter erstellt. Der pU wurde für die finale Wirksamkeitsanalyse der Studie MOR-004 entblindet. Der Prüfarzt, das Studienpersonal und die Patienten wurden erst entblindet, nachdem die optimale Dosis Elosulfase alfa festgelegt wurde. Die optimale Dosis wurde auf Empfehlung eines Data Monitoring Committee (DMC) für Teil 2 der Studie MOR-005 auf 2,0 mg/kg einmal wöchentlich (QW) festgelegt. In diesem offenen Teil 2 wurden somit alle Patienten auf Elosulfase 2,0 mg/kg QW umgestellt.</p> <p style="text-align: center;">Figure 9.1.1: Study Schema</p> <p>The flowchart illustrates the study design. It starts with a 'Screening' phase. Patients are then randomized into three main groups: BMN 110 2.0 mg/kg QW (N=58), BMN 110 2.0 mg/kg QOW (N=59), and Placebo (N=59). The BMN 110 2.0 mg/kg QW group is further divided into two sub-groups: one that continues with BMN 110 2.0 mg/kg QW (N=56) and another that switches to BMN 110 2.0 mg/kg QOW (N=29). The BMN 110 2.0 mg/kg QOW group is also divided into two sub-groups: one that continues with BMN 110 2.0 mg/kg QOW (N=59) and another that switches to BMN 110 2.0 mg/kg QW (N=29). The Placebo group is divided into two sub-groups: one that switches to BMN 110 2.0 mg/kg QW (N=29) and another that switches to BMN 110 2.0 mg/kg QOW (N=29). All groups eventually converge to a final group of BMN 110 2.0 mg/kg QW (N=173) by Week 240. The timeline starts at Week 0 (BSL) and includes a re-randomization of the Placebo group at Week 24.</p> <p><i>Abbildung 1: Studiendesign der Studie MOR-004 und MOR-005</i></p> <p>Folgende Endpunkte wurden in Teil 1 erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wöchentlich: Unerwünschte Ereignisse (UE) • Alle 12 Wochen: Keratinsulfatkonzentration im Urin, Kreatininkonzentration im Urin, weitere klinische Laborparameter, körperliche Untersuchung, Immunogenitätsprofil und ggf. ein Schwangerschaftstest. Der 6MWT und 3MSCT wird in Woche 12, 24 und danach alle 24 Wochen durchgeführt. • Alle 24 Wochen: anthropometrische Untersuchungen, Tests zur respiratorischen Funktion, Befragung mit dem MPS HAQ sowie Biomarker. • Der Patient Impression Questionnaire wurde vom Patienten 1 Stunde (\pm 15 Minuten) nach dem zweiten 3MSCT zu Baseline und in Woche 24 durchgeführt. <p>Folgende Endpunkte wurden in Teil 2 erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wöchentlich: UE • Alle 24 Wochen Sicherheitsprüfungen und Wirksamkeitsprüfungen: Keratinsulfatkonzentration im Urin, Kreatininkonzentration im Urin, weitere klinische Laborparameter, körperliche Untersuchung, Immunogenitätsprofil und ggf. ein Schwangerschaftstest, anthropometrische Untersuchungen, Befragung mit dem MPS HAQ sowie Biomarker. • Alle 48 Wochen: Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, 6MWT, 3MSC, Tests zur respiratorischen Funktion.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Für Deutschland spezifisch: MRT der gesamten Wirbelsäule zu Baseline als auch während der gesamten Studienlaufzeit, sofern der Prüfarzt es als notwendig ansah bzw. neue neurologische Symptome auftraten. • Nicht für Deutschland relevant: <ul style="list-style-type: none"> ○ Audiometrische Tests an speziellen Studienorten alle 24 Wochen. ○ Alle 72 Wochen (ca. alle 18 Monate) radiologische Untersuchung der Halswirbelsäule, Lendenwirbelsäule und für Patienten ≤ 20 Jahren der unteren Extremitäten. <p>Die Patienten konnten jederzeit die Studie verlassen. Ebenfalls konnten die Patienten die Anwendung der Studienmedikation verweigern, aber weiterhin an der Studie teilnehmen. Die Patienten wurden gebeten weiterhin an den Studienvisiten teilzunehmen, sofern es keine Bedenken des Prüfarztes hinsichtlich Gesundheit, Sicherheit oder Wohlbefinden des Patienten gab. Orthopädische Eingriffe waren während der Studie erlaubt.</p> <p>Das Allergic Reaction Review Board – ein unabhängiges Komitee – wurde beauftragt, mögliche schwere oder schwerwiegende Infusionsreaktionen zu untersuchen, die während der Studie auftreten könnten.</p>
Population	<p><u>Ausgewählte Einschlusskriterien</u> Abschluss der Studie MOR-004.</p> <p><u>Ausgewählte Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme bzw. geplante Einnahme von anderen in der Erprobung befindlichen Produkte oder Arzneimittel (außer Elosulfase alfa) 30 Tage vor Baseline oder vor Beenden der Studie. • Studienteilnahme an einer anderen Studie des pU (außer MOR-004). <p><u>Ausgewählte Einschlusskriterien der Studie MOR-004</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 5 Jahre. • Dokumentierte, klinische Diagnose von MPS IVA auf Basis klinischer Zeichen und Symptome und dokumentierter, reduzierter Fibroblasten- oder Leukozyten GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung. • Mittlerer Screening-6MWT-Wert zwischen ≥ 30 und ≤ 325 m. <p><u>Ausgewählte Ausschlusskriterien der Studie MOR-004</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere hämatopoetische Stammzelltransplantation. • Frühere Behandlung mit Elosulfase alfa. • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten von Elosulfase alfa. • Größere Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt oder geplante schwere Operationen während der 24-wöchigen Behandlungsphase. • Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Produkts oder Medizinprodukts innerhalb von 30 Tage vor der Screening-Untersuchung oder Notwendigkeit eines investigativen Stoffes jeder Art vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen. • Begleiterkrankungen oder Bedingungen einschließlich, aber nicht begrenzt auf Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikanter Kompression des Rückenmarks oder schwere kardiale Erkrankungen, die mit der Teilnahme an der Studie oder der Sicherheit aus Sicht des Prüfarztes interferieren könnten.
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Patienten, die an der MOR-004 Studie teilgenommen haben, konnten an der MOR-005 Studie teilnehmen. Die Patienten, die Elosulfase alfa 2,0 mg/kg qw bzw qow seit Studie MOR-004 erhalten haben, konnten die Behandlung in der Studie MOR-005 fortführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW seit MOR-004 (Elosulfase alfa 2,0mg/kg QW - QW): n=58 • Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QOW seit MOR-004 (Elosulfase alfa 2,0mg/kg QOW - QOW): n=59

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Die Patienten aus dem Placeboarm der Studie MOR-004 wurden 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen in der Studie MOR-005 randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW (Elosulfase alfa 2,0mg/kg PBO-QW): n=29 • Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QOW (Elosulfase alfa 2,0mg/kg PBO-QOW): n=29 <p>Genaue Angaben zur Verabreichung der Interventionsmedikation sind in Tabelle 4 dargestellt.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Dauer der Studie</u> Der Verbleib in der Studie war auf maximal 240 Wochen begrenzt oder es traten folgende Gründe für einen Austritt aus der Studie auf: Vorzeitige Rücknahme der Einwilligungserklärung, Ausscheiden auf Wunsch des Prüfarztes oder des pU, Abbruch der Studie.</p> <p><u>Zeitraum der Durchführung</u> Die vorhergehende Studie MOR-004 wurde im Zeitraum zwischen Januar 2011 und August 2012 durchgeführt. Teil 1 der Studie MOR-005 begann im Juli 2011 und endete im November 2012; Teil 2 begann im Dezember 2012 und lief bis zum 16. Juni 2016.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient, erste Visite: 12. Juli 2011 (MOR-005) • Letzter Patient, letzte Visite 16. Juni 2016 (MOR-005) <p><u>Datenschnitte</u> Es war keine formale Interimsanalyse geplant, Zwischenanalysen wurden aber trotzdem durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. Januar 2013 (Teil des Zulassungsantrags und des Zwischenberichts vom 18. März 2013 mit Sicherheitsdaten zu MOR-005 Teil 1) • 13. September 2013 (Aktualisierung der Unterlagen) • Oktober 2014 (vom pU für das Dossier zur Verfügung gestellt) • 17. Oktober 2016 (für eine Veröffentlichung, nachdem alle Patienten eine Studiendauer von 120 Wochen aufwiesen) <p>Eine Übersicht des Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Der Übergang der Patienten von Teil 1 zu Teil 2 der Studie MOR-005 fand zwischen Woche 36 und Woche 96 nach Einschluss in die Studie MOR-004 statt. In Teil 2 sollten die Patienten die zulassungsrelevante Dosierung (d. h. einmal wöchentliche Gabe) erhalten, die in Abstimmung mit dem DMC auf Grundlage der Studienergebnisse der pivotalen Studie MOR-004 ausgewählt wurde. Der gewählte Startzeitpunkt von Teil 2 war abhängig von der Zustimmung der Ethikkommission für die hierfür notwendige Protokolländerung. Am Ende von Teil 2 der Studie MOR-005 betrug die Spanne hinsichtlich der Einnahme von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW zwischen 1,0 und 224,0 Wochen. Der Abbruch der Studie war abhängig vom Zeitpunkt der Zulassung der Studienmedikation sowie weiteren Faktoren, wie z. B. der initial zugewiesenen Behandlungsgruppe in MOR-004 oder der anschließenden zugewiesenen Behandlungsgruppe in MOR-005.</p> <p><u>Ort der Durchführung</u> Die Studie wurde in 37 Studienzentren in 19 Ländern durchgeführt: Argentinien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Katar, Kolumbien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Saudi Arabien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative	<p><u>Primäres Studienziel</u> Untersuchung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW und 2,0mg/kg QOW in Patienten mit MPS IVA.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Langzeitwirksamkeit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW und 2,0 mg/kg QOW auf biochemische Veränderungen in Entzündungsparameter, Knochen- und Knorpelstoffwechsel in Patienten mit MPS IVA. • Untersuchung der Wahrnehmung des Patienten auf Einschränkungen oder Verbesserungen unter der Therapie mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW und 2,0 mg/kg QOW. <p><u>Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausdauer <ul style="list-style-type: none"> ○ 6-Minuten-Gehtest (6MWT) ○ 3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) • Normalisiertes Keratansulfat im Urin (uKS) • Respiratorische Funktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1) ○ Forcierte Vitalkapazität (FVC) ○ Maximal erreichbares Atemzeitvolumen (MVV) ○ Forcierte inspiratorische Vitalkapazität (FIVC) ○ Forcierte Expirationszeit (FET) • Anthropometrische Messungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Wachstumsrate ○ Stehgröße ○ Normalisierte Stehgröße (z-Werte) ○ Körperlänge ○ Sitzhöhe ○ Körpergewicht • Röntgenbilder der unteren Extremitäten (nur bei Patienten ≤ 20 Jahren) und der Lendenwirbelsäule • MPS HAQ <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Vitalzeichen • Elektrokardiogramm, Echokardiogramm • Radiologische Bilder der Halswirbelsäule • Körperliche Untersuchungen (inklusive neurologische Untersuchungen) • Klinische Laborparameter (Serumanalysen, Hämatologie, Urinanalyse) • Begleitmedikation • Immunogenitätstests
Subgruppenanalysen	<p>Im Protokoll der Studie MOR-005 waren keine a priori geplanten Subgruppenanalysen vorgesehen; mit der Begründung, dass die Studien MOR-004/005 über keine ausreichende Power verfügen, um Unterschiede zwischen den Subgruppen nachzuweisen. Der Hersteller führte jedoch post hoc deskriptive Analysen für die Endpunkte 6MWT, 3MSCT, FVC, FEV1 und MVV nach Altersgruppe, Schweregrad und Population (ITT und MPP) durch mit dem Ziel, die Wirksamkeitsergebnisse zu den Endpunkten der Ausdauer und Lungenfunktion nach Krankheitsschweregrad und Alter aufzuschlüsseln. Konkret hat der Hersteller zu folgenden Populationen Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Für jede dieser Populationen wurden folgende Subgruppen bezüglich Schweregrad und Alter festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT \leq 200 m <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter 5–10 Jahre bei Behandlungsbeginn ○ Alter 11–19 Jahre bei Behandlungsbeginn ○ Alter über 19 Jahre bei Behandlungsbeginn • 6MWT $>$ 200 m <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter 5–10 Jahre bei Behandlungsbeginn ○ Alter 11–19 Jahre bei Behandlungsbeginn ○ Alter über 19 Jahre bei Behandlungsbeginn

Abkürzungen: MPS: Mykopolsaccharidose; PBO: Placebo, QW: einmal wöchentlich; QOW: jede zweite Woche.

Das Studienprotokoll wurde am 28. März 2011 genehmigt. Für die teilnehmenden Staaten existieren länderspezifische Protokolle. Insgesamt existiert sowohl ein allgemeines Amendment, was für alle teilnehmenden Länder gilt, als auch zwei zusätzliche Deutschland-spezifische Revisionen. Ziel der Änderungen war es das Protokoll dem Behandlungsstandard in Deutschland anzupassen.

Allgemeines Amendment vom 13. Dezember 2011 (17 Monate nach Einschluss des 1. Patienten):

- Der Patient Improvement Questionnaire wurde als explorativer Endpunkt eingefügt, mit dem Ziel die Patientenzufriedenheit hinsichtlich der Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik zu erfassen. Dieser wurde jeweils eine Stunde nach der letzten Messung des 3-Minuten-Treppensteigen-Tests (3MSCT) zu Baseline und zu Woche 24 in Teil 1 der Studie erhoben.
- Es wurden zudem neue Maßnahmen zum Monitoring während und nach der Infusion mit der Prüfmedikation ergänzt und zusätzliche Messungen beim Endpunkt 3MSCT zur 1. und 2. Minute sowie eine Doppelmessung der Körperlänge und bei Abweichung um $>$ 1 cm eine dritte Messung hinzugefügt.

Deutschland-spezifische Änderungen vom 18. Mai 2012:

- Streichung der radiologischen Aufnahmen während der Studie hinsichtlich Halswirbelsäule, Lendenwirbelsäule als auch der unteren Extremitäten. Stattdessen konnte der Prüfarzt zu Baseline und während der Studie ein MRT der Wirbelsäule durchführen lassen.
- Die in Deutschland teilnehmenden Prüfbüros waren für audiometrische Messungen nicht vorgesehen, weshalb diese ebenfalls gestrichen wurden.

2.4.2 MOR-001

Table 3: Charakterisierung der Studie MOR-001

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Multizentrische, multinationale, longitudinale Studie zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufs von MPS IVA.</p> <p>Einmal im Jahr fanden Visiten statt. Zum Tag der geplanten Visite wurden die Endpunkte innerhalb von 1–7 Tagen erhoben. Patienten sollten bis zu 10 Jahre in der Studie bleiben außer sie nahmen an einer Interventionsstudie teil oder erhielten Zugang zu einer Enzyersatztherapie.</p>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Elosulfase alfa

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Patienten, die nicht mehr an der Studie MOR-001 teilnehmen, wurden nicht ersetzt. Die Studie wurde anhand der Good Clinical Practice durchgeführt. So wurden die Studienzentren mit Studienunterlagen, wie Case Report Forms, versorgt und es waren regelmäßig Qualitätskontrollen anhand von Monitorbesuchen sowie Audits geplant.</p>
Population	<p><u>Ausgewählte Einschlussgründe</u> Klinisch diagnostizierter MPS IVA anhand eines Gentests oder verminderter GALNS-Aktivität ohne Alterseinschränkung.</p> <p><u>Ausgewählte Ausschlussgründe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz eines Prüfpräparats oder -Medizinproduktes innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. • Erhalt einer Stammzelltransplantation. <p>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 ≥ 5 Jahre und durchschnittliche Gehstrecke beim 6MWT ≥ 30 und ≤ 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.</p>
Endpunkte	<p><u>Klinische Parameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT • 3MSCT • Respiratorische Funktion <ul style="list-style-type: none"> ○ FET ○ FEV1 ○ FIVC ○ FVC ○ MVV • Kardiologie <ul style="list-style-type: none"> ○ ECG ○ EKG • MPS HAQ • Klinische Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ Keratansulfatkonzentration im Plasma ○ Keratansulfat- und Kreatininkonzentration im Urin ○ Entzündungsparameter und Biomarker des Knochen- und Knorpelmetabolismus <p><u>Weitere Parameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Körperliche Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ u. a. neurologische Untersuchungen • Vitalzeichen <ul style="list-style-type: none"> ○ Stehhöhe ○ Sitzhöhe ○ Kniehöhe ○ Länge ○ Kopfumfang bei Patienten < 3 Jahre • Hörvermögen an speziellen Zentren • Sehschärfe • Aktigraphie <p>Da keine Intervention geplant war, war die Erfassung von UE nicht vorgesehen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patienten	Keine Intervention geplant. Zahl der Studienteilnehmer: bis zu 500 Patienten
Dauer und Zeitraum der Durchführung	Geplant war eine maximale Studiendauer der Patienten von 10 Jahren. Zeitraum der Durchführung: Oktober 2008 – Juli 2014.
Ort der Durchführung	15 Zentren in 10 Ländern (Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika).

Für das Studienprotokoll der Studie MOR-001 gibt es 3 Amendments. Das Originalprotokoll wurde am 1. Juli 2008 veröffentlicht, folgende relevante Änderungen wurden vorgenommen:

Amendment 1 der Studie MOR-001 (21. November 2008):

- Austausch des Health Assessment Questionnaire (HAQ) und Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) durch den MPS HAQ.
- Erfassung der respiratorischen Funktion mithilfe der forcierten Expirationszeit (FET) und der forcierten inspiratorischen Vitalkapazität (FIVC).
- Messung der Sitzhöhe und der Stehhöhe bei Patienten, die stehen können bzw. der Länge für Patienten, bei denen Stehhöhe nicht möglich ist.
- Patienten müssen den 3MSCT nicht durchführen, sofern vom Prüfarzt als nicht angemessen eingeschätzt.
- Änderung der Ein-/Ausschlusskriterien: Streichung der Screening-Visite, da schwangere Patientinnen in der Studie erlaubt wurden.

Amendment 2 der Studie MOR-001 (22. Dezember 2009, 13 Monate nach Start der Studie):

- Querschnittsstudie wurde umgewandelt in eine Längsschnittsstudie: Verlängerung der Studienteilnahme um maximal 10 Jahre.
- Messung der Körperlänge des Patienten (unabhängig davon ob der Patient stehen kann).
- Streichung des Health Resources Utilization Questionnaire.
- Erfassung des Hörvermögens an Visite 2 und den Folgevisiten an ausgewählten Studienzentren (nicht genauer spezifiziert).
- Durchführung einer Aktiographie zur Erfassung der Aktivität und des Schlafverhaltens zu jeder Visite.

Amendment 3 der Studie MOR-001 (22. September 2010; 22 Monate nach Start der Studie):

- Fallzahl wird von 300 auf 500 Patienten erhöht, um das Symptomspektrum als auch biochemische Abweichungen zu erfassen.

Amendment 4 der Studie MOR-001 (2. April 2012; ca. 4 Jahre nach Start der Studie):

- Bestimmung genetischer Mutationen des GALNS zu Beginn der Studie.
- Erfassung der Wahrnehmung des Patienten hinsichtlich einer Verbesserung oder Verschlechterung der Erkrankung mithilfe des Patient Impression Questionnaire zu den Visiten.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Elosulfase alfa

Intervention	Kontrolle
<p><u>Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW:</u> Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich verdünnt in 0,9 % Kochsalz (≤ 250 ml) i.v. (Infusion) über etwa 4 Stunden im Abstand von mindestens 4 Tagen (7 ± 3 Tage).</p> <p>Zur Gewährleistung einer geeigneten Dosierung wurde das Gewicht der Patienten alle 4 Wochen bestimmt. Die Infusionsgeschwindigkeit konnte individuell eingestellt werden. Um das Risiko von Infusionsreaktionen gering zu halten, wurde die Infusion zunächst mit einer geringen Geschwindigkeit begonnen und alle 15 Minuten bis zur maximalen Geschwindigkeit angehoben. Die Infusionsgeschwindigkeit variiert in Abhängigkeit des Verdünnungsvolumens der 0,9 % Kochsalzlösung (100 oder 200 ml).¹⁾</p> <p>Kurz vor, während und nach der Infusion werden die Vitalzeichen überprüft. Aufgrund der Gefahr von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen, sollte der Patient während des Infusionszeitraums durch geschultes Studienpersonal überwacht werden.</p>	<p><u>Placebo-Lösung:</u> Vehikel verdünnt in 0,9 % Kochsalzlösung. Applikation analog zu Elosulfase alfa.</p>
<p><u>Prämedikation vor Verabreichung der Prüfmedikation</u> Alle Patienten erhalten ein Antihistaminikum ca. 30 Minuten bis 1 Stunde vor Beginn der Infusion. Bevorzugt werden nicht-sedierende Antihistaminika, wie Cetirizin oder Loratadin. Falls Kontraindikationen bestehen, wie allergische Reaktion gegen das Arzneimittel, können auch sedierende Antihistaminika eingesetzt werden, wie beispielsweise Diphenhydramin oder Chlorpheniramin. Zusätzlich können auch H₂-Antagonisten, Montelukast oder Glukokortikoide verabreicht werden.</p> <p>Optional kann der Prüfarzt vor der Infusion ein Antipyretikum verabreichen.</p>	

¹⁾ Nach Verdünnung in 100 ml Kochsalzlösung betrug die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h und wurde alle 15 Minuten 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 Minuten 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.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
6MWT	Morbidität	•	•
3MSCT		•	-
Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, z-Werte)		-	•
Respiratorische Funktion			

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
<ul style="list-style-type: none"> • FVC • MVV • FEV1 		•	-
MPS HAQ		•	-
Benutzung eines Rollstuhls (basierend auf dem MPS HAQ)		•	•
Benutzung einer Gehhilfe (basierend auf dem MPS HAQ)		-	•
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Abkürzungen: 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6-Minuten-Gehtest; FEV1: forciertes Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; MPS HAQ: Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen.

Der 3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) wird in dieser Nutzenbewertung nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Der pU zitiert im Dossier Studien, bei denen der Test bei MPS Typ VI angewandt wurde [15]. Im European Public Assessment Report (EPAR) zur MOR-004-Studie wird der Endpunkt lediglich als unterstützend zum 6-Minuten-Gehtest (6MWT) angesehen [9]. Des Weiteren war ein Kritikpunkt in der ersten Nutzenbewertung u. a. die fehlende Standardisierung der Durchführung des Tests. Da sich die Evidenzlage, Operationalisierung und Durchführung zu diesem Test nicht geändert hat, wird der Endpunkt in dieser Nutzenbewertung nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Einschränkungen in der respiratorischen Funktion, verursacht durch eine Deformität des Brustkorbs, sind charakteristisch für das Erkrankungsbild und können zu Einschränkungen wie Schlafapnoe aber auch zu einer erhöhten Infektgefahr führen [22]. Bei der respiratorischen Funktion wird das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), aber nicht die forcierte Vitalkapazität (FVC) oder das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (MVV) als bewertungsrelevant angesehen. FVC wurde bereits in der alten Nutzenbewertung nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Die Standardisierung, Validität und Patientenrelevanz des unterstützenden Endpunktes MVV als Surrogat für Morbidität in diesem spezifischen Krankheitsbild wurde bereits in der Nutzenbewertung 2014 kritisch eingeschätzt [10]. Im aktuellen Dossier werden diesbezüglich keine neuen Daten dargelegt, weshalb die Validität und Patientenrelevanz weiterhin als kritisch betrachtet und in dieser Nutzenbewertung nicht dargestellt werden. Ebenso ist die Validität des Surrogats FEV1 und somit die Patientenrelevanz fraglich, siehe weitere Ausführungen in Tabelle 7. Aufgrund der durch die Erkrankung möglichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion und deren prognostischer Bedeutung wird FEV1 ergänzend dargestellt.

Der Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) wird nicht als bewertungsrelevant angesehen. In der Nutzenbewertung von 2014 wurden Validität und Patientenrelevanz des MPS HAQ bei unterschiedlichen MPS-Typen (inkl. MPS IVA) bereits insgesamt als unklar eingeschätzt. Es lagen im vorherigen Dossier weder vom pU Validierungsstudien zum MPS-HAQ-Instrument bei Patienten mit MPS IVA vor, noch wurden basierend auf einer eigenen orientierenden Recherche Studien zur Validität des Instrumentes bei

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Elosulfase alfa

Patienten mit MPS IVA oder anderer Typen der MPS identifiziert [10]. Auch im aktuellen Dossier werden keine relevanten Studien zum MPS HAQ vorgelegt, sodass dieser daher weiterhin in seiner Validität fraglich erscheint. Es wird lediglich ein Kongressbeitrag zitiert, bei dem der Fragebogen bei Patienten mit MPS IVA im britischen Versorgungsalltag angewandt wurde und in dem sich Angaben zur klinisch relevanten Veränderung finden. Da spezifische Angaben wie z. B. zur Methodik fehlen, kann jedoch keine abschließende Beurteilung durchgeführt werden. [20]

Der pU erhebt in seiner Studie unterschiedliche anthropometrische Parameter, sieht diese aber in seinem Dossier nicht als patientenrelevant an. Analog zur Nutzenbewertung von 2014, sind die Parameter Wachstumsrate, Stehhöhe, Sitzhöhe und das Gewicht, insbesondere bei Kindern, als patientenrelevante Morbiditätsparameter einzuschätzen und werden in dieser Nutzenbewertung, sofern Daten vorhanden sind, berücksichtigt. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien MOR-005 und MOR-001 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabelle 6 bis 8.

Tabelle 6: Beschreibung des Endpunktes der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Operationalisierung	<p>MOR-005 Todesfälle wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst und nicht als eigenständiger Endpunkt. Der pU argumentiert, dass das Gesamtüberleben nicht erfasst werden konnte, da Mortalitätsstudien Jahre bzw Jahrzehnte dauern würden. Die Erfassung begann mit der Einverständniserklärung und setzte sich bis zum Studienende fort. Ein Nachbeobachtungszeitraum war nicht geplant.</p> <p>MOR-001 Der Endpunkt wurde nicht erfasst/ermittelt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Erfassungsmethode bzw. die Operationalisierung für die Studie MOR-001 kann aufgrund fehlender Informationen nicht beurteilt werden. Die Operationalisierung für die Studie MOR-005 ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Änderung der Gehstrecke im 6MWT vom Ausgangspunkt (primärer Endpunkt in MOR-004)
Operationalisierung	<p>MOR-005</p> <p>Die Daten für den Endpunkt 6MWT wurden in Teil 1 der Studie zu Woche 0 (Woche 24 der Studie MOR-004) und in den Wochen 12, 24 und 48 erhoben sowie in Teil 2 alle 48 Wochen. Es wurden stets zwei 6MWTs durchgeführt. Es durfte pro Tag nur 1 Test durchgeführt werden; beide 6MWT sollten möglichst zur selben Tageszeit stattfinden. Die Ausdauertests (6MWT und 3MSCT) durften nicht am selben Tag erfolgen; sie sollten möglichst in der folgenden Reihenfolge stattfinden: 6MWT, 3MSCT, 6MWT und 3MSCT. Die Tests sollten jeweils innerhalb von 5 Tagen vor der Applikation der Studienmedikation erfolgen.</p> <p>Die Patienten wurden gebeten, innerhalb von 6 Minuten möglichst weit zu gehen, wobei der Wortlaut der Instruktionen vor und während des Tests, um den Patienten anzuleiten und zu motivieren, vorgegeben war. Der Patient konnte bei laufender Stoppuhr eine Pause im Stehen einlegen (gegebenenfalls angelehnt an eine Wand), falls sich der Patient allerdings setzen musste galt der Test als beendet. Das Personal, das den Test durchführt, konnte ebenfalls den Test abbrechen. Gründe hierfür waren u. a. Schmerzen im Brustkorb, Wadenkrämpfe, nicht tolerierbare Atemnot. Die Gründe für einen vorzeitigen Abbruch des Tests, die Zeit und die zurückgelegte Gehwegstrecke waren zu dokumentieren. Modifikationen des Tests waren nur nach Rücksprache mit dem Monitor zulässig.</p> <p>Als Grundlage für die Operationalisierung des Endpunkts wurde die ATS-Richtlinie genannt. Die Tests fanden in einem zertifizierten 30 m langen, ebenen Innenraumflur mit harter Oberfläche bei angemessener Beleuchtung und ohne sichtbare Uhr statt. Die Gehstrecke war mit Markierungen am Startpunkt, alle 3 m sowie bei 30 m gekennzeichnet und vor Beginn des Tests sollten am Start- sowie Wendepunkt (30 m) Kegel positioniert werden. Die Tests sollten möglichst in Anwesenheit von zwei Klinikangestellten stattfinden, was allerdings keine Bedingung darstellte. Die Zeit wurde mittels einer Accusplit-Stoppuhr gemessen, die vor jedem Einsatz kalibriert werden sollte; die Zahl der Runden (Kreuzen des Startpunkts) wurde mittels eines manuellen Rundenzählers oder anderer geeigneter Dokumentationsmöglichkeiten erfasst. Die Gehstrecke sollte auf das nächste Zehntel eines Meters gerundet werden. Die Durchführung des Tests durfte nur durch qualifiziertes Personal erfolgen, dass vorab für den Test ein Training abgeschlossen hat.</p> <p>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. Vor Beginn des Tests, direkt nach Abschluss und 2 Minuten später wurden Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung mittels eines Pulsoximeters gemessen. Patienten, die 30 Minuten oder länger gereist waren, sollten nicht am Anreisetag getestet werden. Körperliche Übungen waren für mindestens 2 Stunden vor dem Test untersagt.</p> <p>Der Score wurde auf 0 gesetzt, wenn der Patient verstarb oder körperlich nicht in der Lage war, den Test durchzuführen. Sofern nur einer von beiden Tests durchgeführt werden konnte, wurde der Wert des durchgeführten für den fehlenden Test eingesetzt. Als Score wurde der Mittelwert beider Tests definiert.</p> <p>Der pU führt im Dossier aus, dass Patienten mit MPS IVA unabhängig von der Altersgruppe eine verminderte Ausdauer besitzen. Die Ausdauer stehe stellvertretend für die Verbesserung der Herz-Lungen-Funktion und der muskuloskelettalen Manifestationen. Mittels Ausdauertests kann in der Patientenpopulation die Ausdauer klinisch erfasst und die Krankheitsprogression überwacht werden [19]. Es wird zudem erläutert, dass dieser hierfür u. a. auch in klinischen Studien zu lysosomalen Speicherkrankheiten eingesetzt wurde, wie MPS Typ I, VI, [16,17,27] aber auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen</p>

Morbidität	
	<p>wie z. B. bei Kindern mit chronischen Erkrankungen, z. B. Muskelatrophie vom Typ Duchenne [21]</p> <p>Es wird darauf verwiesen, dass u. a. die EMA [9] die verwendeten Wirksamkeitsendpunkte (hier bezogen auf 6MWT und 3MSCT) als klinisch relevant ansieht. Eine europäische Expertengruppe hat den 6MWT als essentielles Instrument zur routinemäßigen Überwachung von MPS-II- und MPS-VI- Patienten empfohlen [13,24].</p> <p>Der pU zitiert einen durch ihn gesponserten Übersichtsartikel von Schover et al., der die MID bei anderen Krankheiten, wie COPD oder Duchenne-Muskeldystrophie untersucht hat und eine relative mittlere MID von 7 % (Bereich 3–15) in Studien mit ankerbasierten Methoden und eine Änderung von 9 % (Bereich 4–16) bei Anwendung verteilungsbasierter Methoden verwendet. Die absolut zurückgelegten Meter betragen mit ankerbasierten Methoden zwischen 11 und 54 Metern und mit verteilungsbasierten Methoden zwischen 13 und 59 Metern. Für MPS IVA konnte keine Information zur MID identifiziert werden [25]. Der pU hat für das Dossier zur Studie MOR-004 eine Delphi-Befragung initiiert, mit dem Versuch eine MID festzulegen. Die Experten kamen zu dem Schluss, dass eine Festlegung einer MID aufgrund der geringen Patientenzahlen und dem heterogenen Krankheitsbild nicht möglich sei.</p> <p>Im Dossier werden keine Responderanalysen vorgelegt, sondern die Änderungen von Jahr 1 und Jahr 2 zu Baseline anhand einer ANCOVA mit Messwiederholungen (siehe 2.5.4) sowie ein historischer Vergleich mit Studie MOR-001 zu den Visiten untersucht.</p> <p>MOR-001</p> <p>Die Patienten wurden instruiert, innerhalb von 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen. Der 6MWT wurde bei Baseline (Woche 0) sowie jährlich bei den nachfolgenden Studienvisiten bewertet.</p> <p>Auf Anstrengungen beruhende Tests 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 sei es wahrscheinlich erforderlich, diese an unterschiedlichen Tagen durchzuführen, und nicht noch am selben Tag nach einer längeren Anreise. Bei Vorliegen einer klinischen Kontraindikation konnte der Prüfarzt entscheiden, auf den 6MWT zu verzichten.</p> <p>Für genaue Informationen wird auf das Study Manual verwiesen, was vom pU nicht beigefügt wurde. Eine abschließende Beurteilung kann somit nicht vorgenommen werden.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Gehstrecke im 6MWT entspricht den Vorgaben der ATS-Richtlinie.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die körperliche Belastbarkeit, insbesondere in diesem Krankheitsbild, ist als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Morbidität zu sehen. Insgesamt scheint die Einschätzung des pU, dass der 6MWT ein geeignetes Maß für die Belastbarkeit der Patienten darstellt und im Zusammenhang mit der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens steht, plausibel. Beim 6MWT handelt es sich um ein standardisiertes und etabliertes Instrument, welches in vielen Arzneimittelstudien verschiedenster Erkrankungen eingesetzt wurde. Zudem wurde der 6MWT bereits in vielen Studien, inkl. Studien ähnlicher Erkrankungen wie MPS IVA, sowohl als primärer als auch sekundärer Endpunkt erhoben. Eine Validierung des 6MWT für Patienten mit MPS IVA liegt derzeit jedoch nicht vor. Es existiert gegenwärtig keine validierte MID für die Gehstrecke im 6MWT bei MPS-Patienten.</p> <p>Der pU hat in der Studie MOR-004 ein Qualitätssicherungsprogramm etabliert, um die Variabilität der Messungen zu minimieren und sicher zu stellen, dass die beteiligten Personen in jedem Studienzentrum ein angemessenes und einheitliches Training erhalten haben und zur Ausführung der Ausdauer tests (6MWT und 3MSCT) zertifiziert sind.</p>

Morbidität	
Endpunkt	Anthropometrie
Operationalisierung	<p>MOR-005 Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Länge, Sitzhöhe, Gewicht) wurden zur Eingangsvisite (Baseline) der Studie MOR-004, zur Eingangsvisite der Studie MOR-005 (= Woche 24 der Studie MOR-004) und anschließend alle 24 Wochen sowohl in Teil 1 als auch Teil 2 der Studie gemessen.</p> <p>Für die Messung der Stehhöhe und der Sitzhöhe wurde ein Stadiometer verwendet. Die Messung der Körperlänge wurde, sofern im Studienzentrum verfügbar, mit einer speziell dafür vorgesehenen Messkarte vorgenommen. Eine Doppelmessung wurde stets zu allen Visiten zur Bestimmung der Stehhöhe durchgeführt. Falls die Differenz > 1 cm betrug, wurde eine dritte Messung durchgeführt.</p> <p>Die normalisierte Stehhöhe im Stehen (z-Wert) wurde unter Verwendung der normativen Daten des CDC analysiert. Der z-Score ist ein Maß der Divergenz eines individuellen experimentellen Ergebnisses von dem wahrscheinlichsten experimentellen Ergebnis, des Mittelwerts der Datenpunkte. Ein z-Score von 0 bedeutet, dass der z-Score dem Mittelwert entspricht, bei +1 bzw. -1 liegt der Wert eine Standardabweichung über bzw. unter dem Mittelwert.</p> <p><u>Wachstumsrate</u> Die Wachstumsrate während der Studie wurde mit der Wachstumsrate vor der Studie verglichen (bei Patienten, bei denen diese Daten innerhalb von zwei Jahren vor Studieneintritt vorlagen).</p> <p>Die Wachstumsrate vor Studienbeginn wurde wie folgt bestimmt: $\frac{[(z\text{-Score der Baseline-Stehhöhe}) - (z\text{-Score der Stehhöhe vor der Studie, aktuellster Wert nicht } > 2 \text{ Jahre vor Studieneintritt})] / \text{Zeit (in Jahren) zwischen den Messungen}}$ Die Wachstumsrate während der Studie wurde durch den Vergleich der z-Werte zwischen der Eingangsvisite und der Visite dividiert durch die Zeit (in Jahren) ermittelt. Die Änderung der Wachstumsrate wurde als Rate während der Studie minus der Rate vor der Studie kalkuliert, wodurch die Wachstumsrate auch negative Werte annehmen konnte. Diese Analyse wurde auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt.</p> <p>MOR-001 Die Endpunkte Stehhöhe (bei Patienten, die stehen konnten), Sitzhöhe, Gewicht, Kniehöhe, Körperlänge sowie Kopfumfang (bei Patienten < 3 Jahren) wurden als Vitalzeichen gemessen. Die Endpunkte wurden ab Visite 1 jährlich gemessen. Es wird auf ein Study Manual verwiesen, was den eingereichten Unterlagen des pU nicht zu entnehmen ist. Eine abschließende Beurteilung kann nicht vorgenommen werden.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Erhebung unterschiedlicher anthropometrischer Parameter in der Studie MOR-005 erscheint plausibel. Die Umrechnung der Stehhöhe in z-Werte ist zu begrüßen. Es bleibt jedoch unklar, warum z-Werte für die verbleibenden anthropometrischen Endpunkte nicht berechnet wurden. Die Operationalisierungen der Parameter in der Studie MOR-001 können aufgrund fehlender Informationen (z. B. Study Manual) nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Der pU erhebt in seiner Studie eine Vielzahl an anthropometrischen Parametern in den Studien MOR-005 und MOR-001, die aber vom pU im Gegensatz zum Dossier 2014, nicht als patientenrelevant eingestuft werden.</p> <p>Anthropometrische Parameter (Stehhöhe, Sitzhöhe, Gewicht) sind, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter zu sehen. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Die alleinige Angabe des Gewichts in Kilogramm ist weniger aussagekräftig, Anga-</p>

Morbidität	
	<p>ben zum Body Mass Index sind relevanter einzustufen. Diese Angaben liegen jedoch sowohl für die Studie MOR-005 als auch für die Studie MOR-001 nicht vor. So bleibt beispielsweise unklar, ob Mehrfachmessungen, ähnlich wie in der Studie MOR-005, durchgeführt wurden.</p> <p><u>MOR-005</u> In der Studie gibt der pU z-Werte für normalisierte Stehhöhe (Körpergröße im Stehen) und die Wachstumsrate an. Für die Vergleichsdaten wurden die normativen Daten des CDC (2000) verwendet, die Analyse wurde auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt. Eine Begründung, weshalb für die weiteren Parameter wie Sitzhöhe, Körperlänge oder Gewicht keine derartige Adjustierung vorgenommen wurde, lässt sich aus den Unterlagen nicht entnehmen. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird über die Änderung der Körpergröße (pro Zeiteinheit) erfasst und erscheint nicht per se als patientenrelevant, da der Parameter über die Körpergröße im Stehen abgebildet wird. Der pU stellt hierfür die Stehhöhe in z-Werten im Studienbericht dar. Für die Parameter Sitzhöhe, Körperlänge oder Gewicht wurden keine adjustierten Daten identifiziert.</p> <p><u>MOR-001</u> Anthropometrische Parameter wie z. B. Stehhöhe (bei Patienten, die stehen konnten), Sitzhöhe, Gewicht, Kniehöhe, Körperlänge sowie Kopfumfang (bei Patienten < 3 Jahren) wurden in der Studie lediglich als Vitalzeichen erfasst. Im Protokoll bzw. SAP finden sich keine Angaben zur Ermittlung von z-Werten oder weiteren adjustierten Analysen dieser Parameter.</p>
Endpunkt	Rollstuhlnutzung und Verwendung von Gehhilfen (basierend auf dem MPS HAQ)
Operationalisierung	<p>MOR-005 Die bei den Fragen zur Rollstuhlnutzung und Verwendung von Gehhilfen stammen aus dem MPS HAQ. Dieser wurde entwickelt, um bei Patienten mit MPS I zu erfassen, inwieweit der Patient in der Lage ist, sich selbst zu versorgen (Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Pflege, Zähneputzen und Toilettengang) und wie mobil er ist (Geschicklichkeit, Mobilität, Gehen, Treppensteigen und Grobmotorik). 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. Im MPS HAQ kann der Patient bzw. der Vormund die Frage, ob ein Rollstuhl benutzt wird mit Nein oder Ja beantworten. Falls die Frage mit Ja beantwortet wird, sollen zusätzlich Angaben zur Häufigkeit der Rollstuhlnutzung gemacht werden: weniger als durchschnittlich – durchschnittlich – mehr als durchschnittlich – immer. Ein ähnliches Vorgehen findet sich auch bei der Frage zur Verwendung von Gehhilfen. Beide Fragen wurden bei der Kalkulation des Mobilitätsscores nicht berücksichtigt.</p> <p>MOR-001 Es wurden drei Domänen der MPS HAQ (Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsangebot) jeweils zu Baseline, nach einem Jahr und nach zwei Jahren erfasst. Sowohl im SAP als auch im Studienprotokoll finden sich jedoch keine Informationen zur Berechnung des Scores oder zum Ablauf der Erhebung der beiden Fragen.</p>

Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Fragen 33 und 34 zur Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen waren Teil der Mobilitätsdomäne, wurden jedoch gesondert ausgewertet. Diese Auswertung war nicht vorab geplant und stellt somit eine Post-hoc-Analyse dar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: In der Nutzenbewertung von 2014 wurde die Validität des MPS HAQ bereits als unklar eingeschätzt. Es wurden keine weiteren Studien zur Güte des Instrumentes vorgelegt. Der pU merkt im Dossier selbst an, dass eine Validierung des Fragebogens für Patienten mit MPS IVA nicht vorhanden ist. Aufgrund der fehlenden Validität, wird der MPS HAQ in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Die vom Patienten zu beantwortenden Fragen zur Rollstuhlnutzung bzw. Nutzung von Gehhilfen können als Indikator für die Krankheitslast gewertet werden und stellen einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Daher werden diese in der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.</p>
Endpunkt	Respiratorische Funktion (FEV1)
Operationalisierung	<p>MOR-005 Die Lungenfunktionstests werden mit einer Spirometrie durchgeführt. Die respiratorische Funktion, einschließlich FEV1, wurde gemäß den Standards der ATS beurteilt [2]. FEV1 ist definiert als das innerhalb der ersten Sekunde nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmete Luftvolumen. Vor Durchführung des Tests soll am Untersuchungstag die dafür vorgesehene Ausrüstung kalibriert werden. Spirometrische Variablen müssen mindestens drei akzeptable und reproduzierbare Kurven aufweisen. Der Test wurde in Teil 1 der Studie alle 24 Wochen und in Teil 2 alle 48 Wochen durchgeführt.</p> <p>MOR-001 Die respiratorische Funktion wurde beurteilt, um u. a. das FEV1 gemäß den Standards der ATS zu bestimmen. 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. Die Messungen zur Ausdauer und Lungenfunktion wurden für Visite 1 und bis maximal Visite 10 durchgeführt. Für genaue Informationen wird auf das Study Manual verwiesen, was vom pU nicht beigefügt wurde. Eine abschließende Beurteilung kann somit nicht vorgenommen werden.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben Der pU legt dar, dass obstruktive Lungenerkrankungen als eine der bedeutendsten und schwierigsten Komplikationen bei Patienten mit MPS IVA eingestuft werden, wobei die Ätiologie der respiratorischen Dysfunktionen bei Patienten mit MPS IVA multifaktoriell ist [19]. Die restriktive Lungenerkrankung kann durch ein vermindertes Lungenvolumen infolge des Kleinwuchses und von Brustkorbbeformitäten oder einer eingeschränkten Motilität des Diaphragmas bedingt durch u. a. einer Lebervergrößerung kommen [18,19]. Der pU führt aus, dass eine Verbesserung der Lungenfunktion erst nach einem gewissen Zeitraum beobachtet werden kann. Es wird ein Zeitraum von 2 bis 3 Jahren angegeben (unter Enzyersatztherapien). So zeigte sich unter Enzyersatztherapie bei Patienten mit MPS Typ VI nach 10 Jahren eine Verbesserung der Lungenfunktion [14]. Bei MPS-Patienten stellt die Spirometrie die am häufigsten eingesetzte Methode zur Messung der Vitalkapazität dar, obwohl bei sehr jungen oder älteren Patienten aufgrund nachlassender Ausdauer passive Tests geeigneter sein könnten [19].</p>

Morbidität	
	<p>Eine MID für den Parameter bei der Patientenpopulation existiert nicht. Es wird eine Änderung des FEV1 von 100–200ml bei chronischem Asthma als klinisch bedeutsam angegeben. [23]</p> <p>Im Dossier werden keine Responderanalysen vorgelegt, sondern die Änderungen von Jahr 1 und Jahr 2 zur Baseline anhand einer ANCOVA mit Messwiederholungen (siehe 2.5.4) sowie ein historischer Vergleich mit der MOR-001 Studie zu den Visiten untersucht.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts Respiratorische Funktion entspricht den Vorgaben der ATS-Richtlinie</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Der pU beschreibt verschiedene Parameter der Lungenfunktion als Surrogate für die Morbidität hinsichtlich obstruktiver Lungenerkrankungen. Für die Berücksichtigung eines Surrogatendpunktes in der Nutzenbewertung bedarf es einer adäquaten Validierung, in der eine Korrelation zwischen Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, gezeigt wird.</p> <p>Nachweise einer derartigen Korrelation auf Basis von Validierungsstudien bei Patienten mit MPS IVA konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden. Die Validität für den spirometrischen Parameter als Surrogat für Morbidität in diesem spezifischen Krankheitsbild muss daher als nicht belegt angesehen werden.</p> <p>Neben der fraglichen Validität dieser Parameter, bleibt auch die klinische Relevanz unklar. Da die eingeschränkte respiratorische Funktion, insbesondere durch die eingeschränkte Thoraxbeweglichkeit, ein Hauptsymptom und zusätzlich eine häufige Todesursache bei Patienten mit dieser Erkrankung darstellt, wird das FEV1 zur Erfassung der Lungenfunktion in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>MOR-005 Patienten, die das Prüfpräparat in der Dosierung 2,0 mg/kg QW oder QOW erhalten haben und zu denen Sicherheitsinformationen nach der Behandlung vorlagen, wurden in der Sicherheitsanalyse berücksichtigt.</p> <p>Während des gesamten Studienzeitraums wurden für alle gemeldeten behandlungsspezifischen UE, die Inzidenz, der Schweregrad und der Zusammenhang zur Studie bestimmt. Zusätzlich wurden klinische Laborparameter und Vitalzeichen erfasst. Die UE wurden wöchentlich in beiden Teilen der Studie erfasst.</p> <p>Ein behandlungsspezifisches UE („treatment-emergent“) 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 war, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft.</p> <p>Für jene UE, die während der Studie mehr als einmal auftraten, wurde der höchste Schweregrad für die Zusammenfassung der UE nach Schweregrad verwendet.</p> <p>In der Studie MOR-004 wurde der Schweregrad von UE gemäß den im Prüfplan festgelegten Kriterien als „mild“, „mittelschwer“ und „schwer“ eingestuft. Zur Bestimmung des Schweregrads von UE in der Studie MOR-005 wurden hingegen die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (Version 4) verwendet.</p> <p>Da nach Angaben des Herstellers diese beiden Bewertungssysteme nicht vergleichbar sind, wurden für die Analysen der UE nach Schweregrad nur die Daten aus der Studie MOR-005 herangezogen. Informationen zum Schweregrad der während der Studie MOR-004 aufgetretenen UE sind im Clinical Study Report der Studie zu finden.</p>

	<p>Die Anzahl und Inzidenz aller behandlungsspezifischen UE wurde für jede Behandlungsgruppe nach Systemorganklassen (SOC), Preferred Term(s) (PT) und CTCAE-Grad (Version 4) zusammengefasst. Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der CTCAE klassifiziert.</p> <p>In Teil 1 der Studie wurden die UE gemäß MedDRA Version 15.0 kodiert, in Teil 2 der Studie gemäß MedDRA Version 16.1.</p> <p>Die Gesamtinzidenz von behandlungsspezifischen UE und SUE wurde nach Schweregrad und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Inzidenz von UE, die zum permanenten Absetzen des Prüfpräparats, zum Studienabbruch oder zum Tod führten, wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es wurde die Inzidenz von therapieassoziierten infusionsassoziierten Reaktionen (IAR), UE, die zum Studienabbruch oder zum permanenten Absetzen des Prüfpräparats führten, und IAR, die ein permanentes Absetzen des Prüfpräparats zur Folge hatten, nach Systemorganklassen und PT und Behandlung zusammengefasst.</p> <p>Ein SUE wurde definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis mindestens eines der aufgelisteten Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • führt zum Tod; • ist lebensbedrohlich (= Patient ist unmittelbar einem Risiko ausgesetzt an dem Ereignis zu sterben; dies schließt kein Ereignis mit ein, das zum Tod geführt haben könnte, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre); • 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 weiteres medizinisch wichtiges Ereignis. <p>Als Meldezeitraum für SUE war der Start der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Visite definiert. Im Rahmen der Studie MOR-005 mussten SUE jedoch auch gemeldet werden, falls das SUE zwischen der ersten Dosis der Studie MOR-005 und 30 Tage nach der Teilnahme an der Studie MOR-004 aufgetreten war.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse wurden Überempfindlichkeitsreaktionen sowie IAR definiert. Diese betrafen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeitsreaktionen in Form eines Angioödems oder einer anaphylaktischen Reaktion. • IAR, die nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Infusionsende auftrat. <p>Folgende Symptome wurden unter IAR definiert: Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria, Angioödem, Rötungen, respiratorischen Symptomen (Dyspnoe, Keuchen, Stridor), gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen), kardiovaskuläre Veränderungen (Bluthochdruck, niedriger Blutdruck). Angioödem oder Stridor wurde als schwere IAR definiert.</p> <p>Die Anzahl der Patienten und Infusionen, bei denen es zu einer Unterbrechung oder 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 zusammengefasst.</p> <p>Neben der deskriptiven Zusammenfassung der UE waren keine weiteren Analysen geplant.</p> <p>MOR-001</p> <p>Da in der Studie MOR-001 keine Intervention geplant war, wurden keine UE erhoben. Ein Vergleich zwischen den Studien MOR-005 und MOR-001 war nicht vorgesehen.</p>
--	---

Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. Im SAP war vorgegeben anhand von zwei Analysesets eine Analyse der Sicherheitsdaten, sowohl der Studie MOR-004 als auch der Studie MOR-005, durchzuführen. Da das Bewertungssystem sich in beiden Studien von einander unterscheiden, hat man davon abgesehen. Genaue Angaben zu den geplanten Analysesets im SAP finden sich in Abschnitt 2.5.4.1.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich (...) der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
------------------	--

2.5.4 Statistische Methoden

2.5.4.1 MOR-005

Der SAP v.1.0 wurde am 22. August 2012 veröffentlicht. Insgesamt existieren fünf Versionen. Die aktuellste Version 5 ist vom 22. August 2016; auf diese bezieht sich die Nutzenbewertung im weiteren Verlauf.

Version 2 vom 18. Oktober 2012 definiert die Kriterien der Per-Protocol (PP)-Population und bestimmt die Patienten, die diese Kriterien erfüllen. Die Änderungen wurden vor der Datenbanksperrung („database lock“) und der Entblindung der Studie zu Beginn des offenen Teils 2 der Studie vorgenommen.

In den Versionen 3 (6. Februar 2013) und 4 wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen.

SAP v.5 (22. August 2016) wurde nach Abschluss der Studie erstellt und ersetzt die PP-Population mit der Modified-Per-Protocol (MPP)-Population sowie die im Protokoll zum SAP bezugnehmenden Informationen. Nach Angaben des pU wurde nach Fertigstellung des SAP 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 Analyse nicht aufgeführt. Bei einer Prüfarztversammlung am 8. Februar 2015, bei der Daten zu Woche 120 vorgelegt wurden, wurde festgestellt, dass die ursprüngliche Definition der PP-Population mit weniger als 50 % der Intention-to-treat (ITT)-Population zu restriktiv sei. Daraufhin wurden die Kriterien modifiziert. Es wird angegeben, dass diese SAP-Version das Protokoll ersetzt und ergänzende Einzelheiten zur geplanten statistischen Analyse enthält.

Analysepopulationen

ITT-Population: Alle Patienten, die in die Studie MOR-004 eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

PP-Population: Alle Patienten der Studie MOR-004/005, die keine wichtigen Protokolverletzungen aufwiesen. Gemäß Dossier waren Patienten mit orthopädischen Eingriffen von der PP-Population ausgeschlossen.

Wichtige Protokolverletzungen wurden wie folgt definiert:

- Einschluss von Patienten, die nicht die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen.
- Patienten, die während der Studie eine intolerable Toxizität erfahren haben, die zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, aber nicht zum Ausschluss aus der Studie geführt hat.
- Patienten, die die falsche Behandlung oder die falsche Dosis erhalten haben.
- Patienten, die eine ausgeschlossene Begleitmedikation/-behandlung erhalten haben.

Gründe für den Abbruch der Studie waren u. a. die Rücknahme der Einwilligungserklärung durch den Patienten.

Prüfarzt oder pU konnten Patienten aus folgenden Gründen aus der Studie ausschließen:

- Schwerwiegende oder intolerable unerwünschte Ereignisse (UE).
- Klinisch signifikante Abweichungen in den Laborwerten.
- Patient benötigt eine medizinische Intervention oder Medikation, die gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt war.
- Patient hält sich nicht an die im Studienprotokoll definierten Vorgaben.
- Patient wurde versehentlich in die Studie eingeschlossen, obwohl Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllt wurden.
- Lost to Follow-up
- Schwangerschaft

MPP-Population: Ersetzt die PP-Population, folgende Patienten der Analysepopulation wurden ausgeschlossen: Patienten, die sich in den ersten 120 Wochen einem orthopädischen Eingriff unterzogen haben oder die im gleichen Zeitraum weniger als 80 % der Dosis in der Studie MOR-004/005 erhalten haben.

Safety-Population: Alle Patienten, die in die Studie MOR-005 eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben.

Laut SAP wurden zwei Analysesets für die Untersuchung der Sicherheitsendpunkte herangezogen:

- Ein Analyseset der Sicherheitspopulation, welche ausschließlich auf den Daten der Studie MOR-005 basieren. Dabei wurden 4 Behandlungsgruppen untersucht: QW-QW, QOW-QOW, PBO-QW, PBO-QOW. Es wurde zwischen den Gruppen, die seit der Studie MOR-004 und den Gruppen, die erst zu Beginn der Studie MOR-005 Elosulfase alfa erhalten hat, ein Vergleich vorgenommen.
- Analyseset der Sicherheitspopulation, welche auf den Daten der Patienten basieren, die seit der Studie MOR-004 Elosulfase alfa erhalten haben. Es wurden somit die Daten sowohl aus der Studie MOR-004 als auch aus der Studie MOR-005 von der QW-QW- und QOW-QOW-Gruppe berücksichtigt.

Im Studienbericht steht, dass von einer gemeinsamen Analyse der Daten der Studien MOR-004 und MOR-005 abgesehen wird, da in beiden Studien unterschiedliche Codierungssysteme verwendet wurden (siehe Tabelle 8).

Analysemethoden

Laut Studienbericht basieren die primären Wirksamkeitsanalysen für alle Wirksamkeitsendpunkte auf der ITT-Population. Die MPP-Population wurde verwendet, um Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte durchzuführen. Im Gegensatz dazu, bezieht sich der Hersteller in seinem

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Elosulfase alfa

Dossier jedoch hauptsächlich auf die Ergebnisse der MPP-Population der QW-QW-Gruppe. Als Sensitivitätsanalyse werden im Dossier die Ergebnisse der ITT-Population der QW-QW-Gruppe herangezogen. Dies wird damit begründet, dass es sich bei der MPP-Population um die Patientenpopulation mit der geringsten Verzerrung handelt, da diese Patienten die indizierte Dosis von Elosulfase alfa (2,0 mg/kg einmal wöchentlich) während der gesamten 120-wöchigen Studiendauer erhalten haben, eine Compliance von > 80 % aufwiesen und bei ihnen während der Studie keine chirurgischen Eingriffe durchgeführt wurden.

Wirksamkeitsendpunkte: 6MWT, respiratorische Funktion (FEV1)

Gemäß SAP war die primäre Analyse des Wirksamkeitsendpunktes 6MWT sowie des FEV1 anhand einer ANCOVA (Analysis of Covariance) mit wiederholten Messungen zur Analyse der Veränderung zu MOR-004-Baseline für die Gruppen QOW-QOW und QW-QW geplant. Als Faktoren wurden Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung mit Visite, stratifizierte Altersklassen zu MOR-004-Baseline (5–11, 12–18, ≥ 19 Jahre) sowie die stratifizierte MOR-004-Baseline der 6MWT-Kategorien (≤ 200 und > 200 m) genutzt. Für FEV1 wird der Baseline-Wert des MOR-004-FEV1 als Kovariate in das ANCOVA-Modell aufgenommen. In Modul 4 des Dossiers findet sich für FEV1 bei der ANCOVA nicht mehr der Baseline-Wert des MOR-004-FEV1. Eine Begründung für das abweichende Vorgehen vom SAP konnte nicht identifiziert werden.

Dargestellt wurden die Mittelwerte der „Kleinste-Quadrate-Schätzung“ sowie Konfidenzintervalle (KI) für die jeweiligen Behandlungsgruppen pro Visite. Diese Analyse wurde bis Woche 48 der Studie MOR-004 (bzw. Woche 24 der Studie MOR-005) für die Gruppen QOW-QOW und QW-QW durchgeführt. Als Baseline wurde der Behandlungsbeginn in Studie MOR-004 festgelegt. Gemäß dem Studienbericht wurde aufgrund des Crossovers in Teil 2 der Studie von konfirmatorischen Tests ab dem Zeitpunkt abgesehen.

Zudem wurden für jeden Endpunkt die Häufigkeit und der prozentuale Anteil der Patienten angegeben, die den Test nicht durchführten oder die Durchführung abbrachen.

Wirksamkeitsendpunkt: anthropometrische Messungen

Die normalisierte Stehhöhe (z-Werte) wurde unter Verwendung der normativen Daten des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) analysiert. Die Analyse hinsichtlich der Veränderung der Wachstumsrate gegenüber Baseline wurde mit einer ANCOVA mit Messwiederholungen vorgenommen. Die Analyse wurde dabei auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt. Als fixe Faktoren wurden Behandlung, Zeitpunkt der Behandlung (Visite), Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Alterskategorie analog zur Studie MOR-004 (5–11, 12–18, ≥ 19 Jahre) und MOR-004-Baseline-6MWT-Kategorie (≤ 200 und > 200 m) sowie als Kovariable die Wachstumsrate zu MOR-004-Baseline genannt. Dargestellt wurden die Mittelwerte basierend auf der Methode der kleinsten Quadrate (least square means) sowie die entsprechenden KI für die Behandlungsgruppen pro Visite. Diese Analyse wurde bis Woche 48 der Studie MOR-004 (bzw. Woche 24 der Studie MOR-005) für die beiden Behandlungsgruppen durchgeführt, die Elosulfase alfa seit der Teilnahme an der Studie MOR-004 erhalten haben.

Zusätzlich wurden deskriptive Angaben für alle anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Länge, Sitzhöhe, Gewicht, normalisierte Stehhöhe (z-Werte) und Wachstumsrate) berechnet.

Sicherheitsendpunkte

Es wurden die Häufigkeiten und die Inzidenzrate der UE dargestellt. Weitere Analysen waren nicht geplant.

Interimsanalyse

Es war keine formale Interimsanalyse geplant. Allerdings wurde eine Zwischenanalyse nach der letzten Visite des in die Studie MOR-004 zuletzt eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die dargestellten Ergebnisse vom 4. Januar 2013 war Teil des Zulassungsantrags. Eine Aktualisierung der eingereichten Unterlagen erfolgte am 13. September 2013. Für eine Veröffentlichung wurde eine weitere Analyse durchgeführt, nachdem alle Patienten die 120-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten.

Ein unabhängiges Statistikzentrum (Independent Statistical Center) führte alle 4 Monate Analysen durch und schickte den Analysebericht an ein unabhängiges Datenkomitee (Data Monitoring Committee, DMC). Der Analysebericht stellte die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte, wie u. a. 6MWT oder respiratorische Funktion, dar. Der DMC hatte Zugang zu den individuellen Behandlungszuteilungen und konnte dem Sponsor gegenüber Sicherheitsprobleme und Empfehlungen hinsichtlich Änderungen oder Abbruch der Studie äußern. Der DMC hatte keinen direkten Kontakt zum Studienpersonal oder den Patienten. Der Sponsor durfte an den geschlossenen Sitzungen nicht teilnehmen.

Imputationen

Falls Patienten nicht in der Lage waren jeweils den 6MWT und 3MSCT durchzuführen oder verstorben waren, wurde der Test mit 0 bewertet. Wenn nur einer der beiden Messungen durchgeführt wurde, so wurde dieser gemessene Wert für den fehlenden Test imputiert. Der Mittelwert beider Messungen wurde als Wert für die Visiten herangezogen.

Gemäß SAP wurde, falls ein Patient nicht in der Lage bzw. verstorben war Tests zur respiratorischen Funktion durchzuführen, der schlechteste Wert herangezogen, der für den jeweiligen Patienten im gesamten Studienverlauf gemessen wurde. Nach Angaben aus dem Dossier wurde bei verstorbenen Patienten oder solchen, die körperlich nicht zur Durchführung der Lungenfunktionstests in der Lage waren, der Score auf 0 gesetzt. Diese Regeln galten für alle Analysen der Lungenfunktionstests.

Für die weiteren Endpunkte wurden keine Imputationen vorgenommen. Zudem waren keine weiteren Tests oder Adjustierungen hinsichtlich des multiplen Testens geplant.

Fallzahlplanung

Die Fallzahl basiert auf die Patienten, die in die MOR-004 Studie eingeschlossen und diese abgeschlossen haben.

2.5.4.2 MOR-001

Der SAP wurde am 25. Februar 2010 veröffentlicht. Es handelt sich dabei um das 2. Amendment, welches die Version vom 22. Dezember 2009 ersetzt. Gemäß des 3. Amendments vom 22. September 2010 des Studienprotokolls wurden Änderungen bezüglich der statistischen Analyse durchgeführt. Die Fallzahl wurde von 300 auf ca. 500 erhöht. Die Begründung für diese

Änderung basierte auf einer verbesserten Charakterisierung der Symptome sowie biochemischer Veränderungen bei Patienten mit MPS IVA. Ein weiteres Amendment vom 4. April 2012 beinhaltete keine weiteren Änderungen des SAP.

Analysepopulation

Es wurden alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, in die Analyse aufgenommen. Statistische Angaben sollten für die Verteilung der Patienten auf die teilnehmenden Länder für jedes teilnehmende Land als auch für alle Länder zusammen angegeben werden.

Fallzahlplanung

Eine Fallzahl von 200–300 Patienten war ursprünglich vorgesehen, da dies 5–10 % der geschätzten Gesamtpopulation der an MPS IVA erkrankten Personen entspricht. Eine Quellenangabe zu den genannten Zahlen fehlt.

Analysemethoden

Gemäß SAP sollte die Darstellung der Ergebnisse nur deskriptiv erfolgen. Imputationen für fehlende Daten waren nicht geplant. Die Analysen beruhten auf den tatsächlichen Daten. Es waren Korrelationsanalysen und Graphiken zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen folgenden Endpunkten geplant: 6MWT im Vergleich zu 3MSCT Keratansulfat im Plasma, normalisiertes Keratansulfat im Urin (uKS), FET, FVC, FEV1, FIVC, und MVV.

Gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers wurden Mittelwertberechnungen aller Tests pro Datenerhebungstag oder eines Einzeltests, sofern nur ein Testergebnis vorlag, durchgeführt. Anders als im SAP dargestellt, sollten gemäß des Dossiers Imputationen durchgeführt werden. Bei Patienten, die körperlich nicht dazu in der Lage waren die Ausdauer Tests durchzuführen, wurde der Score für die Funktionstests auf 0 gesetzt. Andere fehlende Daten wurden jedoch nicht durch Imputation ersetzt.

Angaben, ob bzw. wann eine Mehrfachmessung geplant war, konnte nicht identifiziert werden.

Anthropometrische Messungen

Anthropometrische Parameter wurden deskriptiv nach Studienvisite und Altersgruppe dargestellt. Es war geplant Somatogramme für Körpergröße, Länge und Körpergewicht in Abhängigkeit des Geschlechts darzustellen und diese mit der normalen Bevölkerung zu vergleichen.

Interimsanalyse

Es gab die Option, eine jährliche Interimsanalyse für die klinischen Endpunkte 6MWT, 3MSCT, respiratorische Funktion und Plasma- und normalisierte Urinkeratansulfatkonzentrationen durchzuführen.

2.5.4.3 Historischer Vergleich von MOR-005 mit MOR-001

Folgende Analysen waren im SAP bzw. Studienprotokoll nicht a priori geplant und wurden post hoc durchgeführt:

- Für den historischen Vergleich verwendet der pU im Dossier einen Datenschnitt von Oktober 2014. Sowohl im Studienbericht als auch im Dossier konnten keine Informationen zu dieser Interimsanalyse gefunden werden.
- Für den Vergleich der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 mit der natürlichen Kontrolle der MOR-001-Population verwendet der pU ein ANCOVA-Modell mit Messwiederholungen mit den Faktoren Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Altersgruppe. Im Gegensatz zum MOR-005-SAP gibt der pU bei FEV1 den FEV1-Ausgangswert nicht als Kovariate im Modell an.
- Mittlere Änderungen wurden 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 berechnet. Der mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA-Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT-Kategorie.

P-Werte für die Vergleiche der Ergebnisse für die Endpunkte aus MOR-005 und MOR-001 wurden mit einem t-Test und einer ANCOVA mit Messwiederholungen berechnet.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung wird von den 4 Behandlungsgruppen der Studie MOR-005 nur die QW-QW-Gruppe (= Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich) berücksichtigt, da diese Gruppe die Behandlung mit der zulassungskonformen Dosierung seit Teilnahme an der Studie MOR-004. Die Patienten, die in der 24-wöchigen Studie MOR-004 in den Placebo-Arm randomisiert wurden und erst in der Studie MOR-005 die wöchentliche Gabe der Prüfmedikation erhalten haben (= PBO-QW-Gruppe), werden bei der Darstellung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ergänzend berücksichtigt. Bei den Behandlungsgruppen, die Elosulfase alfa 2,0 mg/kg jede zweite Woche seit MOR-004 bzw. seit MOR-005 erhalten haben (= QOW-QOW-Gruppe) und erst in Teil 2 die zulassungsrelevante Dosierung erhielten, ist ein erhöhtes Verzerrungspotential aufgrund einer vorherigen geringen Exposition mit der Studienmedikation gegeben. Diese Gruppen werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Studie MOR-001 wird vom pU als historische Kontrolle zur Studie MOR-005 herangezogen. Die Ergebnisse werden ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es liegen jedoch nicht zu allen relevanten Baseline-Charakteristika und möglichen prognostischen Faktoren der Studie MOR-004/005 entsprechende Angaben zu den historischen Kontrollen vor, so dass keine genaue Aussage zur Vergleichbarkeit beider Populationen gemacht werden können. So stellt der pU im Dossier nur sechs Charakteristika beider Gruppen gegenüber, obwohl zur Baseline der Studie MOR-004 mehr Daten vorliegen (siehe Tabelle 12 und Tabelle 11). Weitere Charakteristika der Studie MOR-001 wurden aus einer vom pU beigefügten Publikation ergänzt [18]. Inwieweit die Operationalisierung der Endpunkte in beiden Studien vergleichbar ist kann abschließend nicht beurteilt werden, da das Study Reference Manual der Studie MOR-001 nicht in den Studienunterlagen zu finden ist.

Für die Endpunkte werden im Studienbericht die Änderungen der Werte zur MOR-004-Baseline-Visite deskriptiv dargestellt. Die im SAP a priori geplante statistische Analyse mit einem ANCOVA-Modell mit Messwiederholungen für den Vergleich der Änderung des jeweiligen Endpunkts zur Baseline für die QOW-QOW- und die QW-QW-Gruppe, ist für die Nutzenbewertung nicht relevant

und konnte im Studienbericht nicht identifiziert werden. Im Dossier werden statistische Analysen für den Vergleich mit der historischen Kontrolle anhand eines Datenschnitts von Oktober 2014 dargestellt. Der finale Studienbericht zu MOR-005 lag im Dezember 2016 vor. Es konnten weder im Dossier noch im Studienbericht keine Informationen identifiziert werden, warum der Datenschnitt aus dem Jahr 2014 und nicht Daten aus dem finalen Studienbericht verwendet werden konnten.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die pivotale Studie MOR-004 wurde zwischen 25. Januar 2011 und 23. August 2012 durchgeführt. In die Studie MOR-004 wurden 177 Patienten randomisiert, davon jeweils 59 Patienten in die Gruppen Elosulfase alfa 2,0mg/kg QW, QOW oder Placebo. Ein Patient der QW-Gruppe wurde vor der Behandlung ausgeschlossen, da die Diagnose von MPS IVA nicht bestätigt wurde. Dieser Patient wurde ebenfalls aus der ITT-Population der QW-Gruppe ausgeschlossen, sodass diese in der Studie MOR-004 n=58 betrug. Insgesamt schlossen 175 Patienten die Studie MOR-004 ab: jeweils 59 Patienten in der Placebo- bzw. QOW-Gruppe und 57 Patienten in der QW Gruppe. Von den 175 Patienten, die die Studie MOR-004 abgeschlossen haben, wurden 173 Patienten in die Studie MOR-005 eingeschlossen. Aus der Placebo- und -QW-Gruppe hat jeweils ein Patient die Einwilligungserklärung nicht unterzeichnet. Insgesamt wurden 56 Patienten in der QW-QW- und 29 Patienten in der PBO-QW-Gruppe in die Studie MOR-005 aufgenommen. Nach Abschluss der Woche 0 in Teil 1 der Studie MOR-005 hat ein Patient der QW-QW-Gruppe die Einwilligungserklärung zurückgezogen. Genaue Angaben zum Patientenfluss der ITT-Population der Studie MOR-005 sind in Tabelle 9 dargestellt; eine graphische Darstellung findet sich im Anhang (siehe Abbildung 3).

Gründe für das Ausscheiden aus der Studie war bei 159 Patienten (91,9 %) der Studienabbruch durch den Sponsor. Gemäß Studienbericht erhielten diese Patienten die Studienmedikation auch nach Ende der Studie bis das Arzneimittel zugelassen wurde. Insgesamt wurde die Studie von 5 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Weitere Gründe waren Sicherheitsbedenken (1 Patient) sowie Abbruch auf Bitten des Patienten (zeitliche Gründe (1 Patient), 1 x wöchentliche Applikation (1 Patient), lange Anreisezeiten (2 Patienten)). Bei 2 Patienten war die Begleitung durch ein Elternteil nicht zu bewerkstelligen, weshalb diese auf eigenen Wunsch aus der Studie ausschieden.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie MOR-005

Studie	PBO-QW ¹⁾	QW-QW ²⁾
ITT-Population Teil 1 der Studie MOR-005 ³⁾ , n	29	56
ITT-Population Teil 2 der Studie MOR-005, n	28	55
ITT-Population zum Ende der Studie, n	28	55
MPP-Population der der Studie MOR-005, n	19	43
Gründe für das Beenden der Studie MOR-005, n (%)		
Abbruch durch den Sponsor ⁴⁾	28 (96,6)	53 (94,6)
Lost to Follow-up	1 (3,4)	0
Unerwünschte Ereignisse	0	1 (1,8)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	0	2 (3,6)
Andere Gründe	0	0

- 1) PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.
 2) QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.
 3) MOR-004 ITT-Population der QW-QW-Gruppe: n=59
 4) Studie wurde vom Sponsor abgebrochen sobald Elosulfase alfa in den Ländern der teilnehmenden Staaten zugelassen wurde.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich.

Von den 353 Patienten der Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf MOR-001 liegen von 184 Patienten Langzeitdaten vor. Von diesen 184 Patienten erfüllen wiederum 97 Patienten die Einschlusskriterien von MOR-004/005 hinsichtlich Alter (≥ 5 Jahre) und Gehstrecke (6MWT-Wert zwischen ≥ 30 und ≤ 325 m) bei Studienbeginn (MOR-001-ITT). Eine Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren war nur für einen Teil der Patienten der ITT-Population verfügbar (Baseline: n=97, Jahr 1: n=97; Jahr 2: n=40).

Studiendauer

Studie MOR-005, Teil 1: Die individuelle Nachbeobachtung nach der Aufnahme aus der Studie MOR-004 in die Studie MOR-005 bis November 2012 betrug 36–96 Wochen. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab. Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten, wurden auf Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW oder 2,0 mg/kg QOW randomisiert.

Studie MOR-005, Teil 2: Die individuelle Nachbeobachtung vom 1. Dezember 2012 bis zum Studienende betrug 24–84 Wochen.

Die Expositionsdauer der Gruppen QW-QW und PBO-QW ist in Tabelle 12 dargestellt.

Da es sich bei der Studie MOR-001 zum natürlichen Krankheitsverlauf um eine Beobachtungsstudie 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 (Standardabweichung, SD) in Jahr 1 an Tag 446 (SD: 74) und in Jahr 2 an Tag 749 statt bzw. nach etwa 64 bzw. 107 Wochen. Diese Zeitpunkte wurden mit Woche 72 und 120 der Studien MOR-004/005 verglichen.

Als wichtige Protokollverletzungen wurden solche angesehen, die die Rechte, die Sicherheit oder das Wohlbefinden des Patienten oder die die Datenintegrität gefährden. Genaue Angaben zu den Protokollverletzungen der QW-QW- und PBO-QW-Gruppe sind in Tabelle 10 zu finden. Alle dort genannten Protokollverletzungen traten in der QW-QW-Gruppe häufiger auf.

Tabelle 10: Dauer der Therapie und Anzahl an Protokollverletzungen in der Studie MOR-004/005 (Sicherheitspopulation MOR-004/005)

Studie	PBO-QW ¹⁾ (N=29) ²⁾	QW-QW ³⁾ (N=56) ²⁾
Gesamtexpositionsdauer ⁴⁾ mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW [QW-QW-Gruppe] bzw. Studienmedikation (Placebo und Elosulfase alfa) [PBO-QW-Gruppe]		
n	29	56
Mittelwert (SD)	119,2 (40,7)	119,7 (40,2)
Median (min; max)	113,0 (11,0; 217,9)	115,2 (1,0; 220,0)



Studie	PBO-QW ¹⁾ (N=29) ²⁾	QW-QW ³⁾ (N=56) ²⁾
Gesamtanzahl an Infusionen mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW [QW-QW-Gruppe] bzw. Studienmedikation (Placebo und Elosulfase [PBO-QW-Gruppe])		
n	29	56
Mittelwert (SD)	113,2 (37,5)	112,8 (40,8)
Median (min; max)	106,0 (29,0; 220,0)	108,5 (1,0; 218,0)
Dosierungscompliance ⁵⁾		
n	29	56
Mittelwert (SD)	89,3 (21,6)	90,2 (16,9)
Median (min; max)	96,2 (8,6; 100,1)	94,5 (9,1; 105,9)
≥ 80% Compliance, n (%)	26 (89,7)	52 (92,9)
≥ 100% Compliance, n (%)	1 (3,4)	2 (3,6)
Patienten mit versäumter Infusion, n (%)	27 (93,1)	59 (100,0)
Patienten mit mindestens einer wichtigen Protokollverletzung, n (%)	18 (62,1)	42 (75,0)
Unregelmäßigkeiten in der Dosierung	3 (10,3)	13 (23,2)
Ein- und Ausschlusskriterien	1 (3,4)	1 (1,8)
Nicht ausgeschieden aus der Studie	0	1 (1,8)
Nichteinhalten des Zeitplans zur Visite	8 (27,6)	20 (35,7)
Untersuchung nicht durchgeführt	15 (51,7)	35 (62,5)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In der PBO-QW-Gruppe ist unter Exposition sowohl die Exposition mit Placebo als auch mit Elosulfase alfa umfasst.

²⁾ Es werden die demographischen Daten zu MOR-004-Baseline jener Patienten dargestellt, die in die Studie MOR-005 eingeschlossen wurden.

³⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

⁴⁾ Expositionsdauer in Wochen ist definiert als: (Datum der letzten Infusion - Datum der ersten Infusion + 7 Tage) / 7.

⁵⁾ Definition der Dosierungscompliance: $100 \times (\text{Gesamtdosis, die appliziert wurde (mg/kg)} / \text{Gesamtdosis geplant (mg/kg)})$.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; max: Maximalwert; min: Minimalwert; SD: Standardabweichung. PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich.

Begleitmedikation während der Studie

In der QW-QW-Gruppe wurde folgende Begleitmedikation, dargestellt nach Wirkstoffklasse nach ATC-Code, verabreicht (> 30 %): Anilide (96,4 %), davon am häufigsten Paracetamol (96,4 %); Glukokortikoide (60,7 %), davon am häufigsten Prednisolon (33,9 %); Propionsäure-Derivate (69,6 %), davon am häufigsten Ibuprofen (64,3 %); andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung (64,3 %), davon am häufigsten Loratadin (35,7 %); Penicilline mit erweitertem Spektrum (48,2 %), davon am häufigsten Amoxicillin (46,4 %); Piperacinderivate (33,9 %), davon am häufigsten Cetirizin (23,2 %); unbekannter ATC-Level-4-Code (30,4 %), davon am häufigsten Husten- und Erkältungspräparate (10,7 %); Aminoalkylether (37,5 %), davon am häufigsten Diphenhydramin Hydrochlorid (23,2 %); substituierte Alkylamine (41,1 %), davon am häufigsten Chlorphenamin-Maleat (19,6 %); H₂-Antagonisten (44,6 %), davon am häufigsten Ranitidin Hydrochlorid (32,1 %); Influenza-Impfstoffe (33,9 %); Penicilline mit erweitertem Spektrum (34,5%), davon am häufigsten Amoxicillin (46,4%); Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren (41,1 %), davon am häufigsten Amoxicillin und Clavulansäure (25,0 %); Elektrolytausgleichslösungen (32,1 %), davon am häufigsten Kochsalzlösung (10,7 %).

In der PBO-QW-Gruppe wurde folgende Begleitmedikation nach Wirkstoffklasse gemäß ATC-Code verabreicht (> 30 %): Anilide (82,8 %), davon am häufigsten Paracetamol (82,8 %); Glukokortikoide (44,8 %), davon am häufigsten Prednisolon (20,7 %); Propionsäure-Derivate

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Elosulfase alfa

(69,0 %), davon am häufigsten Ibuprofen (65,5 %); andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung (65,5 %), davon am häufigsten Loratadin (44,8 %); Penicilline mit erweitertem Spektrum mit Amoxicillin als einzigem Wirkstoff (34,5 %); Piperazinderivate (34,5 %), davon am häufigsten Cetirizin Hydrochlorid (20,7 %); Aminoalkylether (31,0 %), davon am häufigsten Diphenhydramin Hydrochlorid (24,1 %); natürliche Opiumalkaloide (31,0 %) davon am häufigsten Morphinium (17,2 %).

Demographische Daten

In Tabelle 11 werden die demographischen Daten der Studienpopulationen von MOR-005 und MOR-001 beschrieben. Imbalancen sind in den Behandlungsgruppen PBO-QW und QW-QW bei Geschlecht und Alter zu finden. So wurden in der PBO-QW-Gruppe mehr Frauen eingeschlossen als Männer (62,1 vs. 37,9 %) während der Anteil in der QW-QW-Gruppe ausgeglichener war (53,6 vs. 46,6 %). In der PBO-QW-Gruppe war der Anteil an Patienten > 18 Jahren höher als in der QW-QW-Gruppe (24,1 vs. 14,3 %).

Imbalancen traten auch beim Vergleich der für den historischen Vergleich herangezogenen Subpopulation der MOR-001 Population und der QW-QW Gruppe der MOR-005 Studie auf. So war der Anteil an Patienten, die ≥ 19 Jahren alt waren in der MOR-001 Population höher als in der QW-QW Population (28,9% vs. 14,3%). Hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit traten ebenfalls Imbalancen auf. Der weiße Bevölkerungsanteil war in der MOR-001 Studie mit 88,7% höher als in der QW-QW Population der MOR-005 Studie mit 62,5%.

Tabelle 11: Demographische Daten zur Studienpopulation von MOR-004/005 bezogen auf die ITT-Population zur MOR-004-Baseline und Studie MOR-001

Studie	PBO-QW¹⁾ (N=29)²⁾	QW-QW³⁾ (N=56)²⁾	MOR-001 (N=97)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	11 (37,9)	26 (46,4)	41 (42,3)
weiblich	18 (62,1)	30 (53,6)	56 (57,7)
<i>Alter bei Einschluss (in Jahren)</i>			
Mittelwert (SD)	13,5 (8,5)	12,8 (8,0)	16,3 (12,2)
Median (min; max)	11,9 (5; 33)	10,6 (5; 42)	11,0 (5,0; 49;9)
5–11 Jahre, n (%)	15 (51,7)	32 (57,1)	49 (50,5)
12–18 Jahre, n (%)	7 (24,1)	16 (28,6)	20 (20,6)
≥ 19 Jahre, n (%)	7 (24,1)	8 (14,3)	28 (28,9)
<i>Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)</i>			
Mittelwert (SD)	6,9 (7,2)	6,8 (7,18)	k.A.
Median (min; max)	4,4 (2; 31)	4,3 (0; 37)	
<i>Zeit seit Diagnosestellung (in Jahren)</i>			
Mittelwert (SD)	6,7 (7,4)	6,0 (5,78)	k.A.
Median (min; max)	3,5 (0; 27)	4,3 (0; 37)	
<i>Region, n (%)</i>			
Europa	12 (41,1)	24 (42,9)	k.A.
Nordamerika	6 (20,7)	14 (25,0)	
andere	11 (37,9)	18 (32,1)	
<i>Ethnie, n (%)</i>			
weiß	18 (62,1)	35 (62,5)	86 (88,7)
andere	11 (37,9)	21 (37,5)	11 (11,3)

- ¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden. In der PBO-QW-Gruppe ist unter Exposition sowohl die Exposition mit Placebo als auch mit Elosulfase alfa umfasst.
- ²⁾ Es werden die demographischen Daten zu MOR-004-Baseline jener Patienten dargestellt, die in die Studie MOR-005 eingeschlossen wurden.
- ³⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; max: Maximalwert; min: Minimalwert; PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung.

Die Baseline-Charakteristika für mögliche prognostische Faktoren bzw. für die in der Studie untersuchten Endpunkte sind für die Studie MOR-005 zur MOR-004 Baseline und für die Studie MOR-001 in Tabelle 12 beschrieben. Die Charakteristika der PBO-QW- und QW-QW-Gruppe zur MOR-004-Baseline waren größtenteils vergleichbar. Weniger Patienten in der PBO-QW- als in der QW-QW-Gruppe benötigten keine Gehhilfen (79,3 vs. 85,7 %). Der MVV-Wert war in der PBO-QW-Gruppe höher als in der QW-QW-Gruppe (33,2 (SD: 26,5) vs. 28,3 (SD: 16,6)).

Es gab bei den verfügbaren Endpunkten keine relevanten Unterschiede zwischen der ITT-Population der Studie MOR-001 und der ITT-Population der Studie MOR-005 zu Baseline.

Tabelle 12: Baseline-Charakteristika der Studien MOR-004/005 und MOR-001 bezogen auf die ITT-Population zu MOR-004-Baseline

Studie	PBO-QW ¹⁾ (N=29) ²⁾	QW-QW ³⁾ (N=56) ²⁾	MOR-001 (N=97)
Ausdauer			
6MWT (m)			
n	29	56	97
Mittelwert (SD)	207,2 (64,9)	209,4 (71,8)	207,8 (84,3)
Median (min; max)	217,2 (93; 312)	218, (56; 322)	225,5 (30,0; 325,0)
6MWT stratifiziert, n (%)			
≤ 200 m	11 (37,9)	21 (37,5)	k.A.
> 200 m	18 (62,1)	35 (62,5)	
Durchführung des 6MWT mit Gehhilfen, n (%)			
Krüken	2 (6,9)	1 (1,8)	k.A.
Rollator	4 (13,8)	6 (10,7)	
Gehstock	0	1 (1,8)	
Keine	23 (79,3)	48 (85,7)	
3MSCT (Stufen/min)			
n	29	56	97
Mittelwert (SD)	26,9 (12,1)	30,1 (16,2)	31,3 (17,5)
Median (min; max)	29,0 (0; 50)	30,7 (0; 72)	29,3 (0,0; 85,6)
Respiratorische Funktion³⁾			
FEV1 (l)			
n	29	56	72 ⁴⁾
Mittelwert (SD)	0,9 (0,8)	0,8 (0,4)	1,0 (0,6)
Median (min; max)	0,7 (0,3; 3,8)	0,7 (0,3; 2,5)	0,9 (0,2; 4,7).
FVC			
n	29	56	71 ⁴⁾
Mittelwert (SD)	1,1 (1,0)	0,9 (0,5)	1,1 (0,7)
Median (min; max)	0,8 (0,3; 5,0)	0,8 (0,3; 3,0)	0,9 (0,2; 4,7)



Studie	PBO-QW ¹⁾ (N=29) ²⁾	QW-QW ³⁾ (N=56) ²⁾	MOR-001 (N=97)
<i>MVV (l/min)</i>			
n	22	52	63 ⁴⁾
Mittelwert (SD)	33,2 (26,5)	28,3 (16,6)	32,3 (18,1)
Median (min; max)	26,9 (7,0; 108,4)	25,0 (5,0; 76,0)	26,5 (7,0; 103,0)
Anthropometrische Messungen³⁾			
<i>Gewicht (kg)</i>			
n	29		97 ⁴⁾
Mittelwert (SD)	23,1 (9,29)	22,8 (10,6)	26,1 (10,3)
Median (min; max)	22,5 (13; 56)	18,3 (12; 69)	23,8 (12,3; 67,0)
<i>Stehhöhe (cm)</i>			
n	28	54	95 ⁴⁾
Mittelwert (SD)	102,6 (17,0)	101,4 (13,3)	106,3 (14,2)
Median (min; max)	99,0 (86; 165)	98,8 (83; 141)	101,9 (83,0; 150,5)
<i>Sitzhöhe (cm)</i>			
n	29	56	k.A.
Mittelwert (SD)	59,5 (16,9)	57,8 (13,8)	
Median (min; max)	53,7 (46; 112)	53,4 (27; 98,0)	
<i>Länge (cm)</i>			
n	29	53	k.A.
Mittelwert (SD)	105,3 (16,4)	104,8 (12,9)	
Median (min; max)	102,3 (88; 167)	101,5 (89; 145)	
Weitere Parameter			
<i>Normalisierte uKS⁵⁾ (µg/mg)</i>			
n	29	56	97
Mittelwert (SD)	28,5 (14,89)	27,2 (14,22)	33,5 (25,6)
Median (min; max)	30,3 (2; 53)	25,0 (2; 59)	30,7 (2,3; 168,1)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ Es werden die Baseline-Charakteristika der zur MOR-004 Baseline von Patienten, die in die MOR-005 Studie eingeschlossen wurden, dargestellt

³⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

⁴⁾ Angabe der Werte bezogen auf die MOR-004-ITT-Population (n=59) in den Gruppen MOR-005-PBO-QW und -QW-QW.

⁵⁾ Ergebnisse nur für die Patienten dargestellt, bei denen mindestens zur Baseline und zu einer Visite Daten vorlagen

⁶⁾ Der normalisierte KS-Gehalt wurde aus dem Quotienten aus uKS und Kreatin im Urin gebildet.

Abkürzungen: 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FEV1: forciertes Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angaben; max: Maximalwert; min: Minimalwert; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung; uKS: urinäres Keratansulfat.

Alle Patienten der MOR-005-Population besaßen eine Vorerkrankung bevor sie in die Studie aufgenommen wurden (Tabelle 13). Die häufigsten Vorerkrankungen (> 30 %) waren in beiden Gruppen Knieverformungen (PBO-QW vs. QW-QW: 37,9 vs. 57,1 %), Hornhauttrübungen (48,3 vs. 51,8 %), Hühnerbrust (41,4 vs. 48,2 %) und Kyphose (27,6 vs. 30,4 %). Es gab Imbalancen (> 10 %) zwischen den Gruppen. So waren Knieverformungen (QW-QW vs. PBO-QW: 57,1 vs. 37,9 %), Hüftdysplasien (28,6 vs 13,8 %) häufiger in der QW-QW-Gruppe als in der PBO-QW-Gruppe anzutreffen. In der PBO-QW-Gruppe gab es im Vergleich zur QW-QW-Gruppe (> 10 %) häufiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (34,5 vs. 23,2 %), niedrigere Körperlänge als üblich (34,5 vs. 21,4 %) und Nackenfehlbildung (24,1 vs. 12,5 %).

Tabelle 13: Vorerkrankungen nach Preferred Term für die MOR-004/005-ITT-Population

MOR-005	PBO-QW¹⁾ (N=29) <i>n (%)</i>	QW-QW²⁾ (N=56) <i>n (%)</i>
Patienten mit mindestens einer berichteten Vorerkrankung	29 (100)	56 (100)
Knieverformungen	11 (37,9)	32 (57,1)
Hornhauttrübungen	14 (48,3)	29 (51,8)
Hühnerbrust	12 (41,4)	27 (48,2)
Kyphose	8 (27,6)	17 (30,4)
Hüftdysplasie	4 (13,8)	16 (28,6)
Gelenkschmerzen	4 (13,8)	13 (23,2)
Knochenverformungen	4 (13,8)	13 (23,2)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	10 (34,5)	13 (23,2)
Niedrigere Körperlänge als üblich	10 (34,5)	12 (21,4)
Spondylodese	7 (24,1)	12 (21,4)
Dysmorphie	8 (27,6)	9 (16,1)
Einsetzen von Ohrschläuchen	3 (10,3)	12 (21,4)
Hyperlaxizität der Gelenke	6 (20,7)	11 (19,6)
Fehlbildung der Zähne	5 (17,2)	9 (16,1)
Fehlbildungen im Nackenbereich	7 (24,1)	7 (12,5)
Knieoperation	4 (13,8)	9 (16,1)
Mitralklappeninsuffizienz	5 (17,2)	7 (12,5)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

2.6.2 Mortalität

In der Studie MOR-005 traten in der QW-QW- und der PBO-QW-Gruppe keine Todesfälle auf.

Es konnten keine Angaben zu Todesfällen in der Studie MOR-001 identifiziert werden.

2.6.3 Morbidität

Ausdauer (6MWT)

Tabelle 14 stellt die deskriptiven Ergebnisse der ITT-Population der Studie MOR-004/005 im Längsschnitt hinsichtlich des Endpunktes der 6-Minuten-Gehstrecke sowohl für die QW-QW- als auch die PBO-QW-Behandlungsgruppe bis Woche 168 (MOR-005: Woche 144) dar. Diese Daten sind dem Studienbericht des Herstellers zu entnehmen, werden aber nicht in Modul 4 des Dossiers dargestellt.

Nach 72 Wochen (MOR-005: Woche 48) zeigte sich eine Verbesserung der Gehstrecke um 16,5 % (SD: 51,5) in der QW-QW-Gruppe gegenüber einer Verschlechterung der Gehstrecke um -6,1 % (SD: 59,0) in der PBO-QW-Gruppe. Nach zwei Jahren war die prozentuale Veränderung der Gehstrecke in der QW-QW-Gruppe (17,4 % (SD: 51,9)) vergleichbar mit der der vorherigen Visite. Zum Zeitpunkt von 168 Wochen (MOR-005: Woche 144), verschlechterte sich die Gehstrecke in der QW-QW-Gruppe um -8,4 % (SD: 52,1). Im Gegensatz dazu lagen in der PBO-QW-Gruppe die durchschnittlichen prozentualen Änderungen zwischen 2,1 und 6,1 % bei den Visiten zu Woche 24 (MOR-005: Woche 0) und Woche 72 (MOR-005: Woche 48). Zu Woche 168 (= Woche 144 der Studie MOR-) verbesserte sich die Gehstrecke in der PBO-QW-Gruppe um 13,0 % (SD: 48,8). Es ist jedoch anzumerken, dass sich zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen bereits weniger als die Hälfte der Patienten überhaupt noch in der Studie befanden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse des primären Endpunktes 6MWT (ITT-Population; Studien MOR-004/005 und MOR-001, Studienbericht)

6MWT (in Metern)	PBO-QW ¹⁾ (N=29)	QW-QW ²⁾ (N=59)
Baseline		
N ³⁾	29	58
Mittelwert (SD)	207,2 (64,9)	203,9 (76,3)
Median (min; max)	217,2 (93,0; 312,2)	216,5 (42,4; 321,5)
Woche 24 (MOR-005: Woche 0)		
N ³⁾	29	57
Mittelwert (SD)	212,2 (66,3)	243,3 (83,5)
Median (min; max)	225,4 (50,6; 335,0)	251,0 (52,0; 399,9)
Absolute Änderung, Mittelwert (SD)	5,0 (43,3)	36,5 (58,5)
Prozentuale Änderung ¹⁾ , Mittelwert (SD)	4,8 (27,1)	23,9 (44,8)
Woche 72 (MOR-005: Woche 48)		
N ³⁾	27	55
Mittelwert (SD)	203,8 (107,2)	239,8 (102,4)
Median (min; max)	225,9 (0,0; 379,0)	255,0 (0,0; 422,5)
Absolute Änderung, Mittelwert (SD)	-1,5 (112,1)	30,6 (73,7)
Prozentuale Änderung ¹⁾ , Mittelwert (SD)	6,1 (59,0)	16,5 (51,5)
Woche 120 (MOR-005: Woche 96)		
N ³⁾	27	54
Mittelwert (SD)	203,2 (106,1)	239,4 (103,2)
Median (min; max)	203,2 (0; 360,5)	254,0 (0; 392,5)
Absolute Änderung, Mittelwert (SD)	-2,9 (95,7)	29,7 (81,4)

6MWT (in Metern)	PBO-QW ¹⁾ (N=29)	QW-QW ²⁾ (N=59)
Prozentuale Änderung ¹⁾ , Mittelwert (SD)	2,1 (61,0)	17,4 (51,9)
Woche 168 (MOR-005: Woche 144)		
N ³⁾	13	26
Mittelwert (SD)	233,1 (91,0)	207,0 (125,8)
Median (min; max)	264,3 (10,0; 335,5)	243,7 (0,0; 398,0)
Absolute Änderung, Mittelwert (SD)	20,1 (80,8)	-8,8 (101,2)
Prozentuale Änderung ¹⁾ , Mittelwert (SD)	13,0 (48,8)	-8,4 (52,1)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ Anzahl an Patienten mit vollständigen Beobachtungen. Kann leicht von der Gesamtpopulation zu Studienbeginn abweichen und zwischen den Studienendpunkten unterschiedlich sein.

⁴⁾ Definiert als die Differenz des Wertes von Visite zu Baseline dividiert durch den Baseline-Wert.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; max: Maximalwert; min: Minimalwert; SD: Standardabweichung.

Die Tabellen 15 und 16 stellen die vergleichenden Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT der für den historischen Vergleich herangezogenen Subgruppe der Studie MOR-001 und der MOR-005-QW-QW-Gruppe dar. Es ist anzumerken, dass diese Analyse lediglich im Dossier des Herstellers dargestellt ist. Zudem beruhen die Daten, nach Angaben aus Modul 4 des Dossiers, auf einem älteren Datenschnitt von Oktober 2014. Nähere Erläuterungen, weshalb der pU diesen Datenschnitt für den Vergleich herangezogen hat, wurden sowohl im Dossier als auch im Studienbericht nicht identifiziert.

Basierend auf diesen Daten zeigte sich in der ITT-Population zu beiden Zeitpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung im 6MWT unter der Therapie mit Elosulfase alfa im Vergleich zur Subpopulation der Studie MOR-001. Wie bereits erwähnt ist zu beachten, dass die allgemeine Aussagekraft der Ergebnisse nach 2 Jahren aufgrund der geringen Patientenzahl in der MOR-001-Subpopulation eingeschränkt ist (n=38). In der MOR-005-QW-QW-Gruppe betrug die Patientenzahl zur Visite in Woche 120 (MOR-005: Woche 96) 51 Patienten.

Es bleibt zudem unklar, wie zu beiden Visiten, trotz unterschiedlicher Fallzahl, die gleichen Werte zu Baseline zustande kommen.

Tabelle 15: Ergebnisse des primären Endpunktes 6MWT (MOR-004/005-QW-QW vs. MOR-001, Woche 76, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014)

6MWT (in Metern)	Baseline	Woche 72 (MOR-005: Woche 48) / Jahr 1 ³⁾	Änderung zu Baseline Mittelwert (SE); in % ²⁾
MOR-005¹⁾			
N	54	54	30,7 (10,2); 16,6
Mittelwert (SD)	209,7 (73,0)	240,4 (103,5)	
Median (min; max)	218,7 (56,3; 321,5)	255,0 (0,0; 422,5)	

6MWT (in Metern)	Baseline	Woche 72 (MOR-005: Woche 48) / Jahr 1 ³⁾	Änderung zu Baseline Mittelwert (SE); in % ²⁾
MOR-001¹⁾			
N	77	77	-5,2 (9,4); 9,9 ⁴⁾
Mittelwert (SD)	207,6 (84,9)	196,6 (100,3)	
Median (min; max)	220,5 (30,0; 325,0)	198,0 (0; 394)	

¹⁾ Die Analyse beruht auf einem Datenschnitt von Oktober 2014, wodurch sich abweichende Baseline-Werte und eine abweichende Fallzahl zur ITT-Population ergeben, da nicht für alle Patienten Daten zu Nachbeobachtung vorlagen.

²⁾ Vom pU vorgelegte Berechnungen: Die prozentuale Änderung repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderung zu Baseline für jeden Patienten (d. h. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100 % = +40 % durchschnittliche prozentuale Änderung)

³⁾ Jahr 1 repräsentiert Daten aus der MOR-004/005 Studie aus Woche 72 und aus der MOR-001 Studie aus dem 1 Jahres Nachbeobachtungsfenster

⁴⁾ Eigene Berechnungen: Absolute Änderung zur Woche 76 / MOR-001-Baseline-Wert: $(-11/207,6) = -5,2\%$.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; max: Maximalwert; min: Minimalwert; SD: Standardabweichung.

Tabelle 16: Ergebnisse des primären Endpunktes 6MWT (MOR-004/005-QW-QW vs. MOR-001, Woche 120, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014)

6MWT (in Metern)	Baseline	Woche 120 (MOR-005: Woche 96) / Jahr 2 ³⁾	Änderung zu Baseline Mittelwert (SE); in % ²⁾
MOR-005¹⁾			
N	51	51	32,0 (11,3); 18,2%
Mittelwert (SD)	209,7 (73,0)	242,9 (103,9)	
Median (min; max)	218,7 (56,3; 321,5)	257,0 (0,0; 392,5)	
MOR-001¹⁾			
N	38	38	-15,6 (11,9); -7,2%
Mittelwert (SD)	207,6 (84,9)	191,0 (100,2)	
Median (min; max)	220,5 (30,0; 325,0)	193,4 (0; 399,7)	

¹⁾ Die Analyse beruht auf einem Datenschnitt von Oktober 2014, wodurch sich abweichende Baseline-Werte und eine abweichende Fallzahl zur ITT-Population ergeben, da nicht für alle Patienten Daten zu Nachbeobachtung vorlagen.

²⁾ Die prozentuale Änderung repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderung zu Baseline für jeden Patienten (d. h. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100 % = +40 % durchschnittliche prozentuale Änderung).

³⁾ Jahr 2 repräsentiert Daten aus der Studie MOR-004/005 aus Woche 120 und aus der Studie MOR-001 aus dem 2-Jahres-Nachbeobachtungsfenster.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ITT: Intention-to-Treat; max: Maximalwert; min: Minimalwert; QW: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 17: Änderungen der Studien MOR-001 und MOR-005 Studie zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich der Ausdauer (6MWT) in Woche 76 und Woche 120 (ITT-Population)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 ¹⁾			Jahr 2 / Woche 120 ¹⁾		
	N	LS ²⁾ : mittlere Änderungen zu Baseline (SE), in % ³⁾	P-Wert ⁴⁾	N	LS ²⁾ : mittlere Änderungen zu Baseline (SE), in % ³⁾	P-Wert ⁴⁾
MOR-001 (natürlicher Verlauf) ITT⁵⁾	77	-8,9 (9,0), 8,1	0,0049	38	-16,2 (11,7), -4,3	0,0029
MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW⁶⁾	54	32,3 (11,0), 18,0		51	32,7 (11,0), 19,4	

- ¹⁾ Jahr 1 repräsentiert Daten der Studie MOR-004/005 aus Woche 72 und der Studie MOR-001 aus dem 1-Jahres-Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten der Studie MOR-004/005 aus Woche 120 und der Studie MOR-001 aus dem 2-Jahres-Nachbeobachtungsfenster.
- ²⁾ Berechnungen des pU: 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.
- ³⁾ Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z. B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung).
- ⁴⁾ P-Wert berechnet durch einen t-Test und dem ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen.
- ⁵⁾ 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, und für die longitudinalen Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.
- ⁶⁾ ITT QW-QW: Patienten durchgängig behandelt mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW über den Verlauf der Studien MOR-004 und MOR-005.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention-to-Treat; LS: least squares (Methode der kleinsten Quadrate); QW: einmal wöchentlich; SE: Standardfehler.

Anthropometrische Messungen

Der Hersteller stellt in seinem Dossier keine Ergebnisse zu den anthropometrischen Parametern dar. Alters- und geschlechtsadjustierte z-Werte liegen im Studienbericht für den Parameter Stehhöhe vor. Ergebnisse zu weiteren anthropometrischen Parametern sind im Studienbericht lediglich deskriptiv dargestellt und werden in der aktuellen Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Stehhöhe (z-Werte)

Nach einem Jahr betragen die durchschnittlichen Veränderungen in der QW-QW-Gruppe -0,4 (SD: 0,7) bzw. -0,5 (SD: 0,5) in der PBO-QW-Gruppe. Die 2-Jahresdaten wiesen durchschnittliche Veränderungen von -0,7 (SD: 1,0) in der QW-QW-Gruppe und -0,9 (SD: 0,8) in der PBO-QW-Gruppe auf. Nach 168 Wochen (144 Wochen in der Studie MOR-005) zeigten sich weiterhin leichte Veränderungen in beiden Gruppen, bei jedoch einer sehr geringen Fallzahl (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Stehhöhe (z-Werte) (ITT-Population; Studien MOR-004/-005)

Stehhöhe (z-Werte) ¹⁾	PBO-QW ²⁾ (N=19)	QW-QW ³⁾ (N=44)
Baseline		
N ⁴⁾	18	43
Mittelwert (SD)	-4,9 (1,5)	-5,6 (2,1)
Median (min; max)	-5,1 (-7,2; -2,2)	-5,6 (-10,9; -2,1)
Woche 24 (MOR-005: Woche 0) – Änderung zu Baseline		
N ⁴⁾	18	43
Mittelwert (SD)	-0,3 (0,36)	0,0 (0,29)
Median Median (min; max)	-0,3 (-0,9; 0,4)	-0,1 (-0,6; 0,8)
Woche 72 (MOR-005: Woche 48) – Änderung zu Baseline		
N ⁴⁾	N ⁴⁾	N ⁴⁾
Mittelwert (SD)	-0,5 (0,53)	-0,4 (0,71)
Median	-0,5 (-1,5; 0,5)	-0,4 (-2,0; 1,2)

Stehhöhe (z-Werte) ¹⁾	PBO-QW ²⁾ (N=19)	QW-QW ³⁾ (N=44)
Woche 120 (MOR-005: Woche 96) – Änderung zu Baseline		
N ⁴⁾	N ⁴⁾	N ⁴⁾
Mittelwert (SD)	-0,9 (0,82)	-0,7 (1,01)
Median (min; max)	-0,8 (-2,6; 0,9)	-0,8 (-2,4; 1,1)
Woche 168 (MOR-005: Woche 144) – Änderung zu Baseline		
N ⁴⁾	5	13
Mittelwert (SD)	-1,4 (0,51)	-0,8 (1,51)
Median (min; max)	-1,1 (-2,2; -1,0)	-0,4 (-2,5; 1,8)

¹⁾ Männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren.

²⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase

⁴⁾ 4 Anzahl an Patienten mit vollständigen Beobachtungen. Kann leicht von der Gesamtpopulation zu Studienbeginn abweichen und zwischen den Studienendpunkten unterschiedlich sein.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; PBO: Placebo; QW: wöchentlich; SD: Standardabweichung.

Rollstuhlnutzung

Zwei Fragen aus dem MPS HAQ bezüglich der Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen wurden post hoc ausgewertet.

In Tabelle 19 sind die vom pU post hoc durchgeführten deskriptiven Analysen zur Nutzung des Rollstuhls im Längsschnitt von MOR-004-Baseline bis Woche 168 (MOR 005: Woche 144) für die PBO-QW- und QW-QW-Gruppe aus dem Studienbericht angegeben.

Die Anzahl der Patienten in der QW-QW-Gruppe, die zu Baseline der Studie MOR-004 auf die Nutzung eines Rollstuhls angewiesen waren, aber im weiteren Verlauf keinen Rollstuhl mehr benötigten, stieg um 6,5 % (n=2) zu Woche 24 (MOR-005-Baseline) und um 10,3 % (n=3) zu Woche 72 (MOR-005: Woche 48) an und blieb danach stabil (10,3 %; 3 Patienten) bis Woche 120 (MOR-005: Woche 96). Zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) musste ein Patient (3,4 %), welcher zu MOR-004-Baseline einen Rollstuhl benötigte, keinen Rollstuhl mehr nutzen.

Insgesamt war die Anzahl jener Patienten, welche zu Baseline der Studie MOR-004 keinen Rollstuhl benötigten, im Verlauf aber auf diesen angewiesen waren, größer. So gaben 7,4 % der Patienten (n=2) zu Woche 24 (MOR-005: Woche 0) an, einen Rollstuhl zu benötigen. In den Wochen 72, 120 und 168 waren es 14,8 % der Patienten (n=4) bzw. 22,2 % (n=6) und 14,8 % (n=4), welche im Vergleich zu Baseline der Studie MOR-004 einen Rollstuhl benötigten.

In der PBO-QW-Gruppe gaben 29,4 % der Patienten (n=5) zu Woche 24 an, neuerdings einen Rollstuhl zu benötigen. Zu Woche 72 berichteten dies 41,2 % der Patienten (n=7), in Woche 120 35,3 % der Patienten (n=6) und zu Woche 168 11,8 % der Patienten (n=2). Im Gegensatz dazu berichteten 9,1 % (n=1), die zu Baseline der Studie MOR-004 auf einen Rollstuhl angewiesen waren, diesen zu Woche 24 nicht mehr zu benötigen. Zu Woche 72 und Woche 120 war dies bei jeweils 18,2 % der Patienten (2 Patienten) bzw. in Woche 168 bei keinem Patienten der Fall.

Es ist jedoch anzumerken, dass die Aussagekraft der Ergebnisse zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) aufgrund der geringen Fallzahl insgesamt eingeschränkt ist (PBO-QW: n=10 und QW-QW: n=19).

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt Rollstuhlnutzung aus dem Studienbericht der Studie MOR-005

Rollstuhlnutzung	Behandlungsgruppe	MOR-004-Baseline n (%)		
		Ja	Nein	NA
Woche 24 (MOR-005: Woche 0)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	10 (90,9)	5 (29,4)	1 (100)
	QW-QW ²⁾	28 (90,3)	2 (7,4)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	1 (9,1)	12 (70,6)	0
	QW-QW ²⁾	2 (6,5)	25 (92,6)	0
NA	PBO-QW ¹⁾	0	0	0
	QW-QW ²⁾	1 (3,2)	0	0
Woche 72 (MOR-005: Woche 48)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	8 (72,7)	7 (41,2)	0
	QW-QW ²⁾	25 (86,2)	4 (14,8)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	2 (18,2)	9 (52,9)	1 (100)
	QW-QW ²⁾	3 (10,3)	23 (85,2)	0
NA	PBO-QW ¹⁾	1 (9,1)	1 (5,9)	0
	QW-QW ²⁾	1 (3,4)	0	0
Woche 120 (MOR-005: Woche 96)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	7 (63,6)	6 (35,3)	0
	QW-QW ²⁾	24 (82,8)	6 (22,2)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	2 (18,2)	10 (58,8)	1 (100)
	QW-QW ²⁾	3 (10,3)	21 (77,8)	0
NA	PBO-QW ¹⁾	2 (18,2)	1 (5,9)	0
	QW-QW ²⁾	2 (6,9)	0	0
Woche 168 (MOR-005: Woche 144)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	2 (18,2)	2 (11,8)	0
	QW-QW ²⁾	8 (27,6)	4 (14,8)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	0	6 (35,3)	0
	QW-QW ²⁾	1 (3,4)	6 (22,2)	0
NA	PBO-QW ¹⁾	9 (81,8)	9 (52,9)	0
	QW-QW ²⁾	20 (69,0)	17 (63)	0

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase

Abkürzungen: NA: not available; PBO: Placebo; QW: wöchentlich.

In den Tabellen 20 und 21 sind die Änderungen von Baseline bis zum Studienende bezüglich der Häufigkeit der Rollstuhlnutzung bei mit Elosulfase alfa behandelten Patienten gegenüber den unbehandelten Patienten aus der Studie MOR-001 aus dem Dossier dargestellt. Es ist

anzumerken, dass die Zuordnung der Patienten in die Kategorien „nie“, „gelegentlich“ und „ständig“ sowie die darauf basierenden Analysen in Tabelle 21 post hoc durchgeführt wurden. Erläuterungen zu diesem Vorgehen konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt zeigt sich ein numerischer Vorteil hinsichtlich einer Verbesserung (keine/geringere Rollstuhlnutzung) unter der Therapie mit Elosulfase alfa gegenüber der natürlichen Kontrolle (18,5 vs. 5,7 %; RR: 3,24 [95%-KI: 0,68;15,44], $p=0,2233$). Demgegenüber wurden bei 16,7 % der Patienten in der mit Elosulfase alfa behandelten Gruppe und bei 22,4 % der Patienten in der natürlichen Kontrolle eine vermehrte Rollstuhlnutzung nach 2 Jahren berichtet. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Es bleibt jedoch unklar, ob es sich bei den Ergebnissen der Tabellen 20 und 21 um Daten aus dem aktuellsten Datenschnitt (aus dem Clinical Study Report) handelt.

Tabelle 20: Veränderung in der Häufigkeit der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen in den Studien MOR-001 und MOR-004/005

Rollstuhlgebrauch zu Studienende	Rollstuhlnutzung zu Baseline <i>n (%)</i>		
	Nie	Gelegentlich	Ständig
MOR-004/005-ITT¹⁾ (QW-QW); N=53			
Nie	21 (80,8)	3 (13,6)	0 (0)
Gelegentlich	4 (15,4)	16 (72,7)	2 (40)
Ständig	1 (3,8)	3 (13,6)	3 (60)
MOR-001-ITT²⁾; N=73			
Nie	30 (78,9)	1 (3,4)	0 (0)
Gelegentlich	8 (21,1)	21 (72,4)	1 (16,7)
Ständig	0 (0)	7 (24,1)	5 (83,3)

¹⁾ MOR-005-ITT (QW-QW): Patienten, die 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.

²⁾ 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.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ITT: Intention-to-Treat; QW: wöchentlich.

Tabelle 21: Vergleich der Veränderung in der Häufigkeit der Rollstuhlnutzung nach 120 Wochen der Studien MOR-001 (MOR-001-ITT-Population) und MOR-004/005 (MOR-005 ITT QW-QW Population)

Studie	N	Patienten mit Verbesserung ¹⁾ <i>n/N (%)</i>	RR ²⁾ [95%-KI] p-Wert ³⁾	Patienten mit Verschlechterung ¹⁾ <i>n/N (%)</i>	RR ²⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
MOR-004/005	53	5/27 (18,5)	3,24 [0,68;15,44] 0,2233	8/48 (16,7)	0,74 [0,34;1,61] 0,4494
MOR-001	73	2/35 (5,7)		15/67 (22,4)	

Hinweis: 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⁾ 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).

²⁾ Relatives Risiko für Vergleich von MOR-005 vs. MOR-001.

³⁾ P-Wert basiert auf dem Fisher's Exakttest.

⁴⁾ P-Wert basiert auf einem zweiseitigen Chi²-Test.

Quelle: eigene Berechnung des pU, basierend auf Tabelle 20.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Nutzung von Gehhilfen

Tabelle 22 stellt die vom pU post hoc durchgeführte deskriptive Analyse zur Nutzung von Gehhilfen im Längsschnitt von MOR-004-Baseline bis Woche 168 (MOR 005: Woche 144) für die PBO-QW- und QW-QW-Gruppe dar. Diese Ergebnisse waren zwar im Studienbericht angegeben, wurden aber nicht im Dossier des Herstellers dargestellt.

Im Vergleich zu Baseline der Studie MOR-004, benötigten in der QW-QW-Gruppe zu Woche 24 (MOR-005: Woche 0) 3 Patienten (7,7 %) neuerdings eine Gehhilfe. Dies war bei jeweils einem Patienten (2,6 %) in Woche 72 und Woche 120 der Fall. Zu Woche 168 berichteten 4 Patienten (10,3 %) neuerdings auf eine Gehhilfe angewiesen zu sein. Im Gegensatz dazu berichteten zu Woche 24 2 Patienten (10,5 %), zu Woche 72 6 Patienten (35,3 %), zu Woche 120 ebenfalls 6 Patienten (35,3 %) und zu Woche 168 2 Patienten (11,8 %) auf ihre Gehhilfen verzichten zu können.

In der PBO-QW-Gruppe lag der Anteil an Patienten, die im Verlauf der Studie neuerdings auf eine Gehhilfe angewiesen waren, bei jeweils 2 Patienten (10,0 %) zu Woche 24 und Woche 72 und bei 3 Patienten (15,0 %) zu Woche 120 bzw. 2 Patienten (10,0%) zu Woche 168. Der Anteil an Patienten, die zu Baseline der Studie MOR-004 auf eine Gehhilfe angewiesen waren, diese aber im Verlauf der Studie nicht mehr benötigten, lag bei 2 Patienten (22,2 %) in Woche 24, 8 Patienten (88,9 %) in Woche 72, 4 Patienten (44,4 %) in Woche 120 und keinem Patienten in Woche 168.

Auch hier ist anzumerken, dass die Aussagekraft der Ergebnisse zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) aufgrund der geringen Fallzahl insgesamt eingeschränkt ist.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Nutzung von Gehhilfen (des MPS HAQ) aus dem Studienbericht der Studie MOR-005

MOR-005	Behandlungsgruppe	MOR-004-Baseline n (%)		
		Ja	Nein	NA
Woche 24 (MOR-005: Woche 0)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	7 (77,8)	2 (10,0)	0
	QW-QW ²⁾	15 (78,9)	3 (7,7)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	2 (22,2)	17 (85)	0
	QW-QW ²⁾	2 (10,5)	36 (92,3)	0
NA	PBO-QW ¹⁾	0	1 (5)	0
	QW-QW ²⁾	2 (10,5)	0	0
Woche 72 (MOR-005: Woche 48)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	8 (88,9)	2 (10,0)	0
	QW-QW ²⁾	10 (58,8)	1 (2,6)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	0	17 (85)	0
	QW-QW ²⁾	6 (35,3)	38 (97,4)	0

MOR-005	Behandlungsgruppe	MOR-004-Baseline n (%)		
		Ja	Nein	NA
NA	PBO-QW ¹⁾	1 (11,1)	1 (5)	0
	QW-QW ²⁾	1 (5,9)	0	0
Woche 120 (MOR-005: Woche 96)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	4 (44,4)	3 (15,0)	0
	QW-QW ²⁾	9 (52,9)	1 (2,6)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	4 (44,4)	15 (75)	0
	QW-QW ²⁾	6 (35,3)	37 (94,9)	0
NA	PBO-QW ¹⁾	1 (11,1)	2 (10)	0
	QW-QW ²⁾	2 (11,8)	1 (2,6)	0
Woche 168 (MOR-005: Woche 144)				
Ja	PBO-QW ¹⁾	2 (22,2)	2 (10,0)	0
	QW-QW ²⁾	3 (17,6)	4 (10,3)	0
Nein	PBO-QW ¹⁾	0	6 (30)	0
	QW-QW ²⁾	2 (11,8)	10 (25,6)	0
NA	PBO-QW ¹⁾	7 (77,8)	12 (60)	0
	QW-QW ²⁾	12 (70,6)	25 (64,1)	0

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase

Abkürzungen: NA: not available; PBO: Placebo; QW: wöchentlich.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1)

Der Endpunkt FEV1 wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. In Tabelle 23 sind die Ergebnisse basierend auf der ITT-Population im Längsschnitt bis zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144). Basierend auf den Ergebnissen betrug die durchschnittliche prozentuale Veränderung in der QW-QW-Gruppe nach einem Jahr 5,6 % (SD: 18,22) und nach 2 Jahren 2,7 % (SD: 24,45). Nach 168 Wochen (MOR-005: 144 Wochen) lag diese bei 10,7 % (SD: 33,51). In der PBO-QW-Gruppe zeigten sich insgesamt größere Veränderungen über die Zeit. So stieg der FEV1-Wert bis Woche 120 (MOR-005: Woche 96) um 16,5 % (SD: 29,46) an. Zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) betrug die prozentuale Änderung zur Baseline lediglich 7,3 % (SD: 26,21) (siehe Tabelle 23). Sowohl bei der MOR-005 QW-QW- als auch PBO-QW-Gruppe sind zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) die geringe Patientenanzahl bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt FEV1 (ITT-Population; Studien MOR-004/005, Studienbericht)

FEV1 (in Litern)	PBO-QW ¹⁾ (N=29)	QW-QW ²⁾ (N=58)
Baseline		
N ³⁾	24	56
Mittelwert (SD)	0,9 (0,8)	0,8 (0,4)

FEV1 (in Litern)	PBO-QW ¹⁾ (N=29)	QW-QW ²⁾ (N=58)
Median (min; max)	0,7(0,3; 3,8)	0,7(0,3; 2,5)
Woche 24 (MOR-005: Woche 0) – Prozentuale Änderung zu Baseline		
N ³⁾	23	55
Mittelwert (SD)	0,3 (14,7)	5,2 (11,8)
Median (min; max)	-3,8 (-15,6; 56,8)	4,3 (-17,2; 39,5)
Woche 72 (MOR-005: Woche 48) – Prozentuale Änderung zu Baseline		
N ³⁾	23	53
Mittelwert (SD)	8,1 (22,9)	5,6 (18,2)
Median (min; max)	4,8 (-27,0; 86,5)	5,4 (-24,6; 88,4)
Woche 120 (MOR-005: Woche 96) – Prozentuale Änderung zu Baseline		
N ³⁾	22	49
Mittelwert (SD)	16,5 (29,5)	2,7 (24,5)
Median (min; max)	11,6 (-24,2; 97,3)	6,8 (-83,8; 42,6)
Woche 168 (MOR-005: Woche 144) – Prozentuale Änderung zu Baseline		
N ³⁾	11	22
Mittelwert (SD)	7,3 (26,2)	10,7 (33,5)
Median (min; max)	9,2 (-28,3; 57,1)	3,1 (-16,0; 147,7)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ Anzahl an Patienten mit vollständigen Beobachtungen. Kann leicht von der Gesamtpopulation zu Studienbeginn abweichen und zwischen den Studienendpunkten unterschiedlich sein.

Abkürzungen: FEV1: forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention-to-Treat; PBO: Placebo; QW: wöchentlich; SD: Standardabweichung.

In den Tabellen 24 bis 26 sind für den Endpunkt FEV1 die Ergebnisse der für den historischen Vergleich herangezogenen Subgruppe der Studie MOR-001 und der MOR-005-QW-QW-Gruppe dargestellt. Es ist anzumerken, dass diese Ergebnisse sowie die statistische Analyse nach Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers, auf einem älteren Datenschnitt von Oktober 2014 beruhen. Nähere Angaben dazu, weshalb dieser Datenschnitt vom pU für den Vergleich herangezogen wird, finden sich weder im Dossier noch im Clinical Study Report.

Insgesamt zeigten sich zu beiden Zeitpunkten zwischen den Studien MOR-005 und MOR-001 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei ist zu beachten, dass die Aussagekraft für Jahr 2 eingeschränkt ist, da Ergebnisse von weniger als der Hälfte der Patienten in der MOR-001-Population zu diesem Zeitpunkt vorlagen (n=30). Es bleibt unklar, weshalb zu beiden Visiten, trotz unterschiedlicher Fallzahl, die gleichen Werte zu Baseline zustande kommen.

Tabelle 24: Ergebnisse des primären Endpunktes FEV1 (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001 Studie, Woche 76, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014)

FEV1 (in Litern)	Baseline	Woche 72 (MOR-005: Woche 48) / Jahr 1 ¹⁾	Änderung zu Baseline Mittelwert (SE), in % ²⁾
MOR-005³⁾			
N	53	53	0,04 (0,02), 5,8
Mittelwert (SD)	0,8 (0,4)	0,9 (0,4)	
Median (min; max)	0,7 (0,3; 2,5)	0,8 (0,2; 2,3)	
MOR-001³⁾			
N	71	71	-0,01 (0,02), 1,1
Mittelwert (SD)	1,0 (0,6)	1,0 (0,6)	
Median (min; max)	0,8 (0,3; 3,8)	0,8 (0,2; 3,7)	

¹⁾ Jahr 1 repräsentiert Daten aus der Studie MOR-004/005 aus Woche 72 und aus der Studie MOR-001 aus dem 1-Jahres-Nachbeobachtungsfenster.

²⁾ Die prozentuale Änderung repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderung zur Baseline für jeden Patienten (d. h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100%= +40% durchschnittliche prozentuale Änderung).

³⁾ Die Analyse beruht auf einem Datenschnitt von Oktober 2014, wodurch sich abweichende Baseline-Werte und eine abweichende Fallzahl zur ITT-Population ergeben, da nicht für alle Patienten Daten zu Nachbeobachtung vorlagen.

Abkürzungen: FEV1: forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention-to-Treat; max: Maximalwert; min: Minimalwert; QW: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 25: Ergebnisse des primären Endpunktes: FEV1 (MOR-005 QW-QW vs. MOR-001, Woche 120, ITT-Population, Dossier: Datenschnitt Oktober 2014)

FEV1 (in Litern)	Baseline	Woche 120 (MOR-005 Woche 96) / Jahr 2 ¹⁾	Änderung zu Baseline Mittelwert (SE), in % ²⁾
MOR-005³⁾			
N	46	46	0,00 (0,1); 1,2
Mittelwert (SD)	0,8 (0,4)	0,9 (0,5)	
Median	0,7 (0,3; 2,5)	0,8 (0,2; 2,4)	
MOR-001³⁾			
N	30	30	0,1 (0,0); 3,2
Mittelwert (SD)	1,0 (0,6)	1,1 (0,5)	
Median	0,8 (0,3; 3,8)	0,9 (0,6; 2,3)	

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

²⁾ Die prozentuale Änderung repräsentieren den Durchschnitt der prozentualen Änderung zur Baseline für jeden Patienten (d. h. Patient 1: -20%; Patient 2: +100%= +40% durchschnittliche prozentuale Änderung).

³⁾ Die Analyse beruht auf einem Datenschnitt von Oktober 2014, wodurch sich abweichende Baseline-Werte und eine abweichende Fallzahl zur ITT-Population ergeben, da nicht für alle Patienten Daten zu Nachbeobachtung vorlagen.

Abkürzungen: FEV1: forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention-to-Treat; max: Maximalwert; min: Minimalwert; QW: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 26: Änderungen der Studien MOR-001 und MOR-005 zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate bezüglich des FEV1 in Woche 76 und Woche 120 (ITT-Population)

Studie Population	Jahr 1 / Woche 76 ¹⁾			Jahr 2 / Woche 120 ¹⁾		
	N	LS ²⁾ : mittlere Änderungen zu Baseline (SE), in % ³⁾	P-Wert ⁴⁾	N	LS ²⁾ : mittlere Änderungen zu Baseline (SE), in % ³⁾	P-Wert ⁴⁾
MOR-001 (natürlicher Verlauf)⁵⁾ ITT	71	0,006 (0,017), 2,0	0,5329	30	0,056 (0,04), 6,7	0,1734
MOR-005 (Elosulfase alfa) ITT QW-QW	53	0,022 (0,020), 4,8		46	-0,010 (0,03), 0,3	

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

²⁾ 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 Baseline-Wert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT-Kategorie als Kovariaten.

³⁾ Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z. B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung)

⁴⁾ P-Wert berechnet durch einen t-Test und dem ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen.

⁵⁾ 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 longitudinalen Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden waren.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FEV1: forciertes Einsekundenvolumen; ITT: Intention to-treat; LS: Least squares (Methode der kleinsten Quadrate); QW: einmal wöchentlich; SE: Standardfehler

2.6.4 Sicherheit

Die Ergebnisse zur Sicherheit werden nur für die MOR-005-Population anhand des Sicherheitsdatensets dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Alle Patienten in beiden Gruppen erfuhren ein UE, bei > 50 % der Patienten trat ein SUE auf (siehe Tabelle 27). In keiner der beiden Gruppen wurde ein Todesfall berichtet, jedoch trat bei 2 Patienten (3,6 %) in der QW-QW-Gruppe ein UE auf, das zum permanenten Absetzen des Prüfpräparates oder zum Studienabbruch führte. Der Anteil an UE des Grades ≥ 3 (nach CTCAE) lag in der QW-QW-Gruppe mit 37,5 % leicht höher im Vergleich zur PBO-QW-Gruppe (34,5 %). Am häufigsten (d. h. bei mehr als der Hälfte der Patienten) wurden Fieber (PBO-QW: 65,5 % vs. QW-QW: 69,6 %), Erbrechen (58,6 vs. 69,6 %), Athralgie (55,2% vs. 51,8%) und Kopfschmerzen (55,2 vs. 64,3 %) berichtet (siehe Tabelle 28). Unter den SUE traten insbesondere Knie deformitäten auf (27,6 vs. 14,3 %) bzw. betrafen einen schwachen venösen Zugang (6,9 vs. 8,9 %) (siehe Tabelle 29).

Folgende Infektionserkrankungen traten in beiden Gruppen am häufigsten auf (> 20 %): PBO-QW-Gruppe: Nasopharyngitis (44,8 %), Infektionen der oberen Atemwege (44,8 %), Gastroenteritis (20,7 %), Otitis media (27,6 %), Rhinitis (31,0 %), Pharyngitis (31,0 %), Ohrenentzündung (24,1 %), virale Infektionen der oberen Atemwege (20,7 %). QW-QW-Gruppe: Nasopharyngitis (50,0 %), Gastroenteritis (30,4 %), Infektionen der oberen Atemwege (42,9 %), Ohrenentzündung (28,6 %).

Tabelle 27: Inzidenz von UE und SUE (Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; deskriptive Statistik)

Studien MOR-004 und MOR-005	PBO-QW¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW²⁾ (N=56) n (%)
Jegliches UE ³⁾	29 (100,0)	56 (100,0)
CTCAE-Grad \geq 3	10 (34,5)	21 (37,5)
Jegliches SUE	15 (51,7)	31 (55,4)
Studienunterbrechung aufgrund UE	0	2 (3,6)
Alle UE, die zum permanenten Absetzen des Prüfpräparats führten	0	2 (3,6)
Tod	0	0

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ UE wurden nach MedDRA Version 16.1 kodiert.

MOR-005 Teil 1: Die Individuelle Nachbeobachtung nach der Aufnahme aus der MOR-004 Studie in die MOR-005 Studie bis November 2012 betrug 36-96 Wochen. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96.

MOR-005 Teil 2: Die individuelle Nachbeobachtung betrug 24-84 Wochen (vom 1. Dezember 2012 bis Studienende). 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.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 28: UE mit einer Inzidenz \geq 20 % in mindestens einer der beiden Gruppen (Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)

Preferred Term	PBO-QW¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW²⁾ (N=56) n (%)
Patienten mit mindestens 1 berichteten UE³⁾	29 (100,0)	56 (100,0)
Fieber	19 (65,5)	39 (69,6)
Erbrechen	17 (58,6)	39 (69,6)
Kopfschmerzen	16 (55,2)	36 (64,3)
Arthralgie	16 (55,2)	29 (51,8)
Husten	14 (48,3)	28 (50,0)
Schmerzen in den Extremitäten	12 (41,4)	31 (55,4)
Nasopharyngitis	13 (44,8)	28 (50,0)
Übelkeit	10 (34,5)	28 (50,0)
Oropharyngealschmerz	11 (37,9)	27 (48,2)
Diarrhöe	11 (37,9)	23 (41,1)
Infektionen der oberen Atemwege	8 (27,6)	24 (42,9)
Abdominale Schmerzen	6 (20,7)	24 (42,9)
Erschöpfung	13 (44,8)	19 (33,9)



Preferred Term	PBO-QW ¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW ²⁾ (N=56) n (%)
Fatigue	10 (34,5)	19 (33,9)
Ohrenschmerzen	7 (24,1)	19 (33,9)
Rückenschmerzen	4 (13,8)	18 (32,1)
Ausschlag	8 (27,6)	19 (33,9)
Verstopfte Nase	4 (13,8)	16 (28,6)
Oberbauchschmerz	9 (31,0)	18 (32,1)
Juckreiz	3 (10,3)	19 (33,9)
Gastroenteritis	9 (31,0)	17 (30,4)
Ohrenentzündung	7 (24,1)	16 (28,6)
Rhinitis	6 (20,7)	11 (19,6)
Virale Infektionen der oberen Atemwege	6 (20,7)	5 (8,9)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ Patienten mit mehr als einem UE innerhalb eines MedDRA-PT wurden nur einmal gezählt. Zuordnung basiert auf MedDRA Version 16.1.

MOR-005 Teil 1: Die Individuelle Nachbeobachtung nach der Aufnahme aus der MOR-004 Studie in die MOR-005 Studie bis November 2012 betrug 36-96 Wochen. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96.

MOR-005 Teil 2: Die individuelle Nachbeobachtung betrug 24-84 Wochen (vom 1. Dezember 2012 bis Studienende). 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.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; QW: einmal wöchentlich; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

*Tabelle 29: SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einer der beiden Gruppen
(Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)*

Preferred Term	PBO-QW ¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW ²⁾ (N=56) n (%)
Patienten mit mindestens 1 berichteten SUE³⁾	15 (51,7)	31 (55,4)
Kniededeformität	8 (27,6)	8 (14,3)
Schwacher venöser Zugang	2 (6,9)	5 (8,9)
Entfernung des Medizinproduktes	0	4 (7,1)
Unterer Atemwegsinfekt	0	3 (5,4)
Rückenmarkskompression	0	3 (5,4)
Erbrechen	0	3 (5,4)
Pneumonie	0	3 (5,4)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ Patienten mit mehr als einem SUE innerhalb eines MedDRA PT wurden nur einmal gezählt. Zuordnung basiert auf MedDRA Version 16.1.

MOR-005 Teil 1: Die Individuelle Nachbeobachtung nach der Aufnahme aus der MOR-004 Studie in die MOR-005 Studie bis November 2012 betrug 36-96 Wochen. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96.

MOR-005 Teil 2: Die individuelle Nachbeobachtung betrug 24-84 Wochen (vom 1. Dezember 2012 bis Studienende). 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.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; QW: einmal wöchentlich; (S)UE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Überempfindlichkeitsreaktionen

Insgesamt traten in der QW-QW-Gruppe häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen auf als in der PBO-QW-Gruppe (51,8 vs. 37,9 %). Sechs Patienten (10,7 %) in der QW-QW-Gruppe und 2 Patienten (6,9 %) in der PBO-QW-Gruppe entwickelten eine anaphylaktische Reaktion. Darunter war das häufigste UE Husten (PBO-QW: 6,9 % vs. QW-QW: 5,4 %). Angioödeme traten bei 11 Patienten (37,9 %) in der PBO-QW Gruppe und bei 27 Patienten (48,2 %) in der QW-QW-Gruppe auf. Darunter war das häufigste UE in der QW-QW-Gruppe Urtikaria (PBO-QW: 3,4 % vs. QW-QW: 21,4 %) und in der PBO-QW-Gruppe Wheezing (17,2 vs. 7,1 %) (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: UE von besonderem Interesse „Inzidenz Überempfindlichkeitsreaktionen“
(Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)

Preferred Term	PBO-QW ¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW ²⁾ (N=56) n (%)
Patienten mit mind. 1 Überempfindlichkeitsreaktion³⁾	11 (37,9)	29 (51,8)
<i>Anaphylaktische Reaktionen SMQ (gesamt)</i>	2 (6,9)	6 (10,7)
Husten	2 (6,9)	3 (5,4)
Urtikaria	0	1 (1,8)
Dyspnoe	1 (3,4)	2 (3,6)
Ausschlag	1 (3,4)	1 (1,8)
Juckreiz	0	2 (3,6)
Gesichtsrötung (Flushing)	0	2 (3,6)
Hautrötung	0	3 (5,4)
Anaphylaktische Reaktion	0	0
Bronchospasmus	1 (3,4)	0
Engegefühl in der Brust	0	0
Nasale Verstopfung	0	0
<i>Angioödem SMQ (gesamt)</i>	<i>11 (37,9)</i>	<i>27 (48,2)</i>
Urtikaria	1 (3,4)	12 (21,4)
Wheezing	5 (17,2)	4 (7,1)
Nasale Verstopfung	3 (10,3)	3 (5,4)

Preferred Term	PBO-QW ¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW ²⁾ (N=56) n (%)
Lokale Schwellung	0	4 (7,1)
Überempfindlichkeit	0	4 (7,1)
Peripheres Ödem	0	3 (5,4)
Obstruktive Atemwegserkrankung	1 (3,4)	3 (5,4)
Engegefühl im Hals	0	2 (3,6)
Augenschwellung	0	1 (1,8)
Lippenschwellung	1 (3,4)	0
Ödem	2 (6,9)	0
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	1 (3,4)	0
Ersticken	1 (3,4)	0
Gesichtsschwellung	0	1 (1,8)
Stridor	0	1 (1,8)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ Überempfindlichkeitsreaktionen wurden durch die Verwendung des 'Anaphylactic Reaction algorithmic Standardized MedDRA query' und des 'Angioedema standardisierte MedDRA query' identifiziert. Patienten mit mehr als einem UE innerhalb eines MedDRA PT wurden nur einmal gezählt. Zuordnung basiert auf MedDRA Version 16.1.

MOR-005 Teil 1: Die Individuelle Nachbeobachtung nach der Aufnahme aus der MOR-004 Studie in die MOR-005 Studie bis November 2012 betrug 36-96 Wochen. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96.

MOR-005 Teil 2: Die individuelle Nachbeobachtung betrug 24-84 Wochen (vom 1. Dezember 2012 bis Studienende). 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.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: standardisierte MedDRA query; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Bei fast allen Patienten trat mindestens ein IAR auf (QW-QW: 100,0 % vs. PBO-QW: 93,1 %). Insgesamt wurden in der QW-QW-Gruppe häufiger IAR während der Infusion berichtet (100,0 vs. 86,2 %). Ebenso traten in der QW-QW-Gruppe häufiger IAR auf, die zur Unterbrechung (32,1 vs. 10,3 %) oder zum Abbruch (30,4 vs. 13,8 %) führten. IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten, erfuhren 22 Patienten (39,3 %) in der QW-QW- und 3 Patienten (10,3 %) in der PBO-QW-Gruppe. Ein Patient in der QW-QW-Gruppe brach die Studiemedikation dauerhaft ab (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: UE von besonderem Interesse „Inzidenz infusionsassoziierte Reaktionen“
(Sicherheitspopulation der Studie MOR-005; PT; deskriptive Statistik)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	PBO-QW ¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW ²⁾ (N=56) n (%)
Gesamte IAR ³⁾	27 (93,1)	56 (100,0)
Gesamte IAR ³⁾ während der Infusion	25 (86,2)	56 (100,0)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	PBO-QW¹⁾ (N=29) n (%)	QW-QW²⁾ (N=56) n (%)
Gesamte schwerwiegende IAR ³⁾ während der Infusion	3 (10,3)	8 (14,3)
Gesamte IAR ³⁾ , die zur Unterbrechung der Infusion führten	3 (10,3)	18 (32,1)
Gesamte IAR ³⁾ , die zum Abbruch der Infusion führten	4 (13,8)	17 (30,4)
Patienten mit IAR ³⁾ , die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten	3 (10,3)	22 (39,3)
Infusionen, die zu einem dauerhaften Abbrechen der Studienmedikation führten	0	1 (1,8)

¹⁾ PBO-QW: Patienten, die in der Studie MOR-004 Placebo erhielten und die während der gesamten Studie MOR-005 einmal wöchentlich mit 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

²⁾ QW-QW: Patienten, die während der gesamten Studiendauer von MOR-004 und MOR-005 mit einmal wöchentlich 2,0 mg/kg Elosulfase alfa behandelt wurden.

³⁾ IAR waren als mit der Verabreichung der Prüfpräparate assoziiert eingestuft, wenn sie nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten. Zuordnung basiert auf MedDRA Version 16.1. Patienten mit mehr als einem UE innerhalb einer Kategorie wurden nur einmal gezählt.

MOR-005 Teil 1: Die Individuelle Nachbeobachtung nach der Aufnahme aus der MOR-004 Studie in die MOR-005 Studie bis November 2012 betrug 36-96 Wochen. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die wöchentliche Dosierung hing vom Zeitpunkt der Studienaufnahme ab und lag zwischen Woche 36 und 96.

MOR-005 Teil 2: Die individuelle Nachbeobachtung betrug 24-84 Wochen (vom 1. Dezember 2012 bis Studienende). 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.

Abkürzungen: IAR: infusionsassoziierte Reaktion(en); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO: Placebo; PT: Preferred Term; QW: einmal wöchentlich.

2.6.5 Sensitivitätsanalysen

Charakterisierung der MPP-Population

In der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 wurden 13 Patienten aus der MPP-Population ausgeschlossen. Es bleibt unklar, wie hoch die Anzahl der Patienten in der PBO-QW-Gruppe war. Ebenfalls unklar bleibt, wieviele Patienten genau in beiden Armen aufgrund von orthopädischen Eingriffen und/oder einer Gesamtdosis der Studienmedikation unter 80 % aus der MPP-Population ausgeschlossen wurden. Der pU stellt graphisch die kumulative Inzidenz von orthopädischen Eingriffen für alle Behandlungsgruppen dar. So war die Inzidenz in der QW-QW-Gruppe niedriger als in den anderen Behandlungsgruppen und stieg von Woche 48 bis Woche 72 von 0 % auf ca. 10 % an und zu Woche 120 (MOR-005: Woche 96) rapide auf ca. 30 %. In der PBO-QW-Gruppe stieg die kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums gleichmäßig auf > 30 % an.

Den Kriterien der MPP-Population entsprachen 79 Patienten zu Baseline. 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).

Figure 14.2.6
Time to Orthopedic Surgery

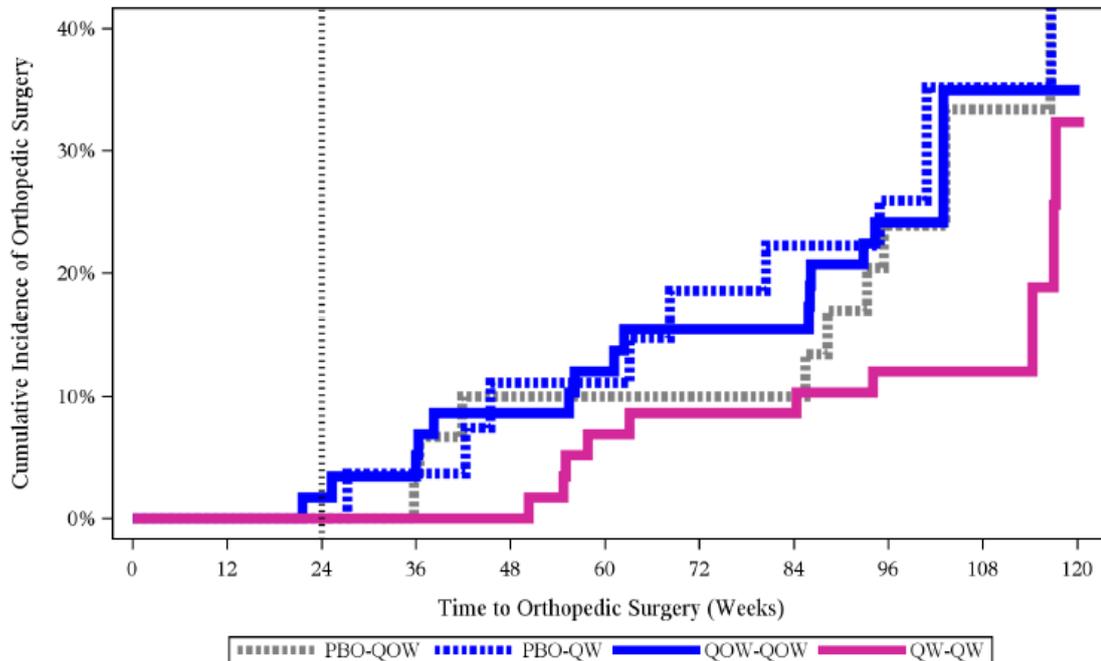


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz von orthopädischen Eingriffen in der Studie MOR-004/005

Im Dossier gibt der pU Baselinecharakteristika sowohl für die MPP-Population der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 als auch der für den historischen Vergleich herangezogenen Subgruppe der Studie MOR-001 an. In der QW-QW-Gruppe sind die Charakteristika vergleichbar. Beim Alter fällt auf, dass der Maximalwert in der MPP-Population höher ist als in der ITT-Population (MPP-QW-QW: Median 11,1 (min; max: 5,0; 65,0) vs. ITT QW-QW: Median 10,6 (min; max: 5,0; 41,0). Die ITT- und MPP-Population der Studie MOR-001 waren vergleichbar.

Sensitivitätsanalysen

6MWT

Ähnlich wie in der ITT Population zeigte sich in der MPP-Population, zu beiden Zeitpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung im 6MWT unter der Therapie mit Elosulfase alfa im Vergleich zur MPP-Subpopulation der Studie MOR-001.

Im Studienbericht werden die deskriptiven Ergebnisse der MPP Population der MOR-005 Studie im Längsschnitt sowohl für die QW-QW Gruppe als auch für die PBO-QW Gruppe beschrieben. Die prozentualen Unterschiede in der MPP-QW-QW-Gruppe waren mit ca. 5 % höher als in der ITT-QW-QW-Gruppe zwischen den Visiten und MOR-004-Baseline, insgesamt aber waren die Ergebnisse relativ vergleichbar. Die durchschnittliche prozentuale Änderung von Baseline (208,8 (SD: 73,24)) zu Woche 24 (MOR-005: Woche 0, n=43) betrug 26,7 % (SD: 47,42), zu Woche 72 (MOR-005: Woche 48, n=43) 22,5 % (SD: 50,83), zu Woche 120 (MOR-005: Woche 96, n=43) 22,7 % (SD: 50,7) und zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144, n=22) -7,8 % (SD: 51,59).

In der MPP-PBO-QW-Gruppe (n=19) betrug der Baseline-Wert 190,2 (SD: 65,54). Eine starke Verbesserung beim 6MWT über die Zeit ist im Gegensatz zur ITT-PBO-QW-Gruppe festzustellen. So betrug die Veränderung von MOR-004-Baseline zu Woche 24 (MOR-005: Woche 0, n=19) 7,4 % (SD: 31,73), zu Woche 72 (MOR-005 Woche 48, n=18) 23,4 % (SD: 53,45), zu Woche 120 (MOR-005: Woche 96, n=19) 14,6 % (SD: 64,01) und zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144, n=8) 8,2 % (SD: 53,28).

Zu beachten ist, dass die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der geringen Patientenzahl (n=25) zu Woche 120 (MOR-005: Woche 96) eingeschränkt ist.

FEV1

Für den Endpunkt FEV1 waren die Ergebnisse der für den historischen Vergleich herangezogenen Subgruppe der Studie MOR-001 (MPP Population) und der MOR-005-MPP-QW-QW-Gruppe vergleichbar. Es ist anzumerken, dass diese Ergebnisse sowie die statistische Analyse, ähnlich wie zur Analyse anhand der ITT Population, nach Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers, auf einem älteren Datenschnitt von Oktober 2014 beruhen. Nähere Angaben dazu, weshalb dieser Datenschnitt vom pU für den Vergleich herangezogen wird, finden sich weder im Dossier noch im Clinical Study Report. Die Aussagekraft für Jahr 2 ist eingeschränkt, da Ergebnisse von weniger als der Hälfte der Patienten in der MOR-001-Population zu diesem Zeitpunkt vorlagen (MPP: n=30).

Eine deskriptive Sensitivitätsanalyse anhand der MPP-Population der MOR-005-QW-QW und MOR-005-PBO-QW Gruppe im Längsschnitt im Vergleich zur MOR-004-Baseline war laut Studienbericht für die Endpunkte Stehhöhe sowie Nutzung eines Rollstuhls bzw. Gehilfe nicht geplant und wurde auch nicht durchgeführt.

2.6.6 Subgruppenanalysen

Im Protokoll der Studie MOR-005 waren keine a priori geplanten Subgruppenanalysen vorgesehen mit der Begründung, dass die Studien MOR-004/005 über keine ausreichende Power verfügen, um Unterschiede zwischen den Subgruppen nachzuweisen. Der Hersteller führte jedoch post hoc deskriptive Analysen für u. a. die Endpunkte 6MWT und FEV1 nach Altersgruppe, Schweregrad und Population (ITT und MPP) durch mit dem Ziel, die Wirksamkeitsergebnisse zu den Endpunkten der Ausdauer und Lungenfunktion nach Krankheitsschweregrad und Alter aufzuschlüsseln. Allgemein zeigen die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen und die entsprechenden graphischen Darstellungen keine auffälligen Subgruppen. Der Hersteller leitet in seinem Dossier lediglich Trends ab wie z. B. hinsichtlich des Parameters zur Ausdauer (6MWT). Hier 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. Zudem zeigte die bei Baseline stärker betroffene Gruppe tendenziell größere Verbesserungen hinsichtlich der zurückgelegten Strecke als Patienten, bei denen die Krankheit weniger stark ausgeprägt war. Insgesamt sind diese Ergebnisse jedoch aufgrund der kleinen Gruppengrößen (insbesondere zur Lungenfunktion) und der breiten Streuungsmaße (Standardabweichung, Standardfehler) sowie fehlender Angaben von Konfidenzintervallen wenig aussagekräftig.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Elosulfase alfa

Elosulfase alfa ist in der Dosierung von 2,0 mg/kg einmal wöchentlich (QW) in Deutschland zur Behandlung der Mukopolysaccharidose Typ IVA (MPS IVA, Morbus Morquio A) bei Patienten aller Altersklassen zugelassen. Das Arzneimittel enthält rekombinantes humanes N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase (rh GALNS) als Wirkstoff. Da die zulassungsrelevante Dosierung 2,0 mg/kg QW betrug, wurden nur die Behandlungsgruppen, die entweder seit der Studie MOR-004 (QW-QW-Gruppe) oder spätestens zur Studie MOR-005 2,0 mg/kg QW (PBO-QW) erhielten, in die Nutzenbewertung aufgenommen.

In die Studie MOR-004 und die anschließende Verlängerungsstudie MOR-005 waren Patienten mit gesicherter MPS IVA im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer Gehstrecke zwischen 30 und 325 m eingeschlossen. So wurden Patienten < 5 Jahren nicht betrachtet. Dies ist sofern relevant da eine frühzeitige Diagnose von großer Bedeutung sein kann, um eine Behandlung so früh wie möglich beginnen zu können. Durchschnittlich waren die Patienten in beiden Armen ca. 13 Jahre alt (PBO-QW: 13,5 Jahre (SD: 8,5) und QW-QW: 12,8 Jahre (SD: 8,0)). Der Großteil der Patienten ($> 50\%$) im PBO-QW-Gruppe (n=29) sowie im QW-QW-Gruppe (n=56) der Studie MOR-005 waren bei Studienbeginn zwischen 5 und 11 Jahre alt. Der Anteil der Patienten ≥ 19 Jahre war im PBO-QW-Gruppe höher als im QW-QW-Gruppe (24,1 vs. 14,3 %). Zwar wurde das Alter zum Einschluss in die Studie mit ≥ 5 Jahre vorgegeben, die Diagnose wurde im Median aber früher gestellt (PBO-QW: 4,4 (min; max: 2; 31) und QW-QW: 4,3 (min; max: 0; 37)), weshalb eine frühzeitige symptomorientierte Therapie möglich war. Die Behandlung der Erkrankung erfolgt symptomatisch und multidisziplinär. Bei schweren Fällen können gesundheitliche Probleme wie u. a. Hernien, Wachstumsdefizite, Gelenkdeformierungen schon in den ersten 2 Lebensjahren auftreten. Anders als in der Studie MOR-004 waren in der Studie MOR-005 orthopädische Eingriffe erlaubt. Da die Patienten, je nach Schwere des Eingriffs, auch lange nach der Operation noch beeinträchtigt sein können, kann dies Einfluss auf die Durchführung der Tests zur Ausdauer haben. In der MPP-Population wurden Patienten – neben anderen Kriterien wie keine ausreichende Compliance bei der Medikamenteneinnahme – mit einem orthopädischen Eingriff während der Studie ausgeschlossen, um die möglichen Unterschiede in beiden Populationen zu untersuchen.

3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Verlängerungsstudie MOR-005, bei der die Patienten nach Abschluss der pivotalen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten verblindeten und placebo-kontrollierten Studie MOR-004 für maximal 240 Wochen nachbeobachtet werden konnten. Die Studie MOR-004 war Gegenstand der Nutzenbewertung von 2014 zu Elosulfase alfa. Die Studie MOR-005 wurde in 37 Studienzentren in 19 Ländern durchgeführt. In der Studie MOR-005 erhielten alle Patienten die Studienmedikation entweder einmal wöchentlich (QW) oder jede zweite Woche (QOW). Für die Behandlungsgruppe der Patienten, die seit MOR-004 wöchentlich eine Dosis Elosulfase alfa 2,0 mg/kg (= QW-QW-Gruppe) erhalten haben, zieht der pU Im Dossier die Studie MOR-001 als historischen Vergleich heran. So werden die Gruppen für Woche 72 (MOR 005: Woche 48) sowie Woche 120 (MOR 005: Woche 96) verglichen mit den Daten zu Jahr 1 bzw. Jahr 2 der natürlichen Kontrolle der Studie MOR-001. Im Studienbericht zur Studie MOR-005 finden sich zusätzlich Daten zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144).

MOR-005 Studie

Ziel der Studie MOR-005 war es, die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Elosulfase alfa bei Patienten mit MPS IVA zu untersuchen. Diese Studie wurde, wie die Studie MOR-004, multizentrisch und multinational durchgeführt. Sie setzt sich aus zwei aufeinanderfolgenden Studienteilen zusammen. In einem ersten, doppelblinden Teil befanden sich alle Patienten, die in der vorherigen Studie MOR-004 eine Therapie mit Elosulfase alfa bekommen haben (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW oder QOW). Der ursprüngliche Placebo-Arm der Studie MOR-004 wurde in eine der beiden Elosulfase-alfa-Dosierungen (hier nur 2,0 mg/kg QW relevant) randomisiert. In einem zweiten, offenen Teil erhielten alle Patienten die zulassungskonforme Dosierung. Anders als im Dossier werden in der Nutzenbewertung nur jene Patienten dargestellt, die die wöchentliche Gabe entweder seit der Studie MOR-004 (= QW-QW-Gruppe, ITT n=59) oder erst seit Beginn der Studie MOR-005 (= PBO-QW-Gruppe, ITT n=29) erhielten.

Es wurden die gleichen Endpunkte wie in der Studie MOR-004 erhoben. Folgende Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung als bewertungsrelevant eingestuft: Änderung im 6MWT (primärer Endpunkt der Studie MOR-004), FEV₁, Körpergröße (z-Werte) sowie unerwünschte Ereignisse. Die Studie war für maximal 240 Wochen geplant. Anders als bei der Randomisierung in die Studie MOR-004 erfolgte die Randomisierung des ursprünglichen Placebo-Arms in die Gruppen Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW oder QOW in der Studie MOR-005 nicht stratifiziert nach 6MWT-Kategorien (≤ 200 und > 200 m) und Altersgruppen (5–11, 12–18 und ≥ 19 Jahre). So sind Imbalancen zwischen den beiden Gruppen beim Alter zu finden. In der PBO-QW-Gruppe war der Anteil an Patienten ≥ 19 Jahre um ca. 10 % höher als in der QW-QW-Gruppe. Zudem wurden in die PBO-QW-Gruppe mehr Frauen eingeschlossen als Männer (62,1 vs. 37,9 %), während der Anteil in der QW-QW-Gruppe ausgeglichener war (53,6 vs. 46,4 %). Anders als beim Geschlecht oder Alter war der 6MWT-Wert zur MOR-004-Baseline zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Weitere Imbalancen zur MOR-004-Baseline betrafen MVV-Werte (PBO-QW vs. QW-QW: 33,2 (SD: 26,5) vs. 28,3 (SD: 16,6)).

Die durchschnittliche Gesamtstudiendauer in der PBO-QW- und der QW-QW-Gruppe lag bei ca. 120 Wochen. Die individuelle Nachbeobachtung nach der Aufnahme aus der Studie MOR-004 in Teil 1 der Studie MOR-005 betrug 36–96 Wochen und ging bis November 2012. Die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten begründen sich durch die unterschiedlichen Zeitpunkte der Studienaufnahme. Teil 2 der Studie MOR-005 begann am 1. Dezember 2012 und ging bis 16. Juni 2016. Die Patienten wurden 24–84 Wochen nachbeobachtet. Zu beachten ist, dass die PBO-QW-Gruppe im Vergleich zur QW-QW-Gruppe seit Einschluss in die MOR-004-Gruppe insgesamt 24 Wochen weniger die Studienmedikation Elosulfase alfa erhalten hat. Dadurch bedingt sich eine kürzere Expositionszeit zu den Visiten in Woche 72 (MOR-005: Woche 48) und Woche 120 (MOR 005: Woche 96). Zwar sind Daten zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) vorhanden, allerdings nur noch für die Hälfte der ITT-Population in beiden Behandlungsarmen (PBO-QW: n=13; QW-QW: n=26), wodurch eine geringere Aussagekraft der Ergebnisse gegeben ist.

Da es sich bei der Studie MOR-005 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Hinzu kommen Unklarheiten bezüglich des statistischen Analyseplans (SAP) und dessen Umsetzung.

Im SAP wird für die statistische Analyse zur MOR-004-Baseline eine ANCOVA mit Messwiederholungen mit folgenden Faktoren/Kovariaten angegeben: Behandlung, Visite, Interaktion zwischen

Behandlung und Visite, 6MWT-Kategorie (≤ 200 m, > 200 m), Altersklassen (5–11, 12–18, ≥ 19 Jahre). Diese Analysen waren bis Woche 48 (MOR-005: Woche 24) gelangt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse anhand des ANCOVA-Modells mit Messwiederholungen konnten im Studienbericht nicht identifiziert werden. Laut Studienbericht wurden aufgrund des Crossovers im weiteren Verlauf der Studie die Ergebnisse deskriptiv dargestellt. Im SAP waren Sensitivitätsanalysen mit dem oben beschriebenen Modell mit der MPP-Population für 6MWT und FEV1 geplant. Zusätzliche deskriptive Analysen mit der MPP-Population waren lediglich für 6MWT geplant und auch im Studienbericht dargestellt.

Es wurden eine Vielzahl an Änderungen sowohl im Protokoll als auch im SAP vorgenommen. Die PP-Population sollte alle Patienten umfassen, die keine orthopädischen Eingriffe und keine wichtigen Protokollverletzungen während der Studiendauer aufwiesen. Nach Abschluss der Studie im August 2016 wurde diese mit der MPP-Population ersetzt. Bei einer Prüfarztversammlung am 8. Februar 2015, bei der Daten zu Woche 120 vorgelegt wurden, wurde festgestellt, dass die ursprüngliche Definition der PP-Population mit weniger als 50 % der ITT-Population zu restriktiv sei. In der MPP-Population waren neben Patienten mit orthopädischen Eingriffen während der Studie auch Patienten ausgeschlossen, die < 80 % der Gesamtdosis erhalten haben. So erhielten in beiden Behandlungsgruppen ca. 90 % der Patienten mindestens 80 % der Gesamtdosis. Vermutlich lässt sich hierdurch zwar das Vorgehen ableiten, allerdings konnten im Studienbericht oder Dossier keine Angaben zur Ableitung der 80%-Grenze identifiziert werden. Hinzu kommt, dass diese Änderungen im SAP nach Ende der Studie vorgenommen worden sind. Zusammenfassend deutet dies auf eine post hoc vorgenommene und möglicherweise selektive Auswahl der Patienten für die MPP-Population hin.

Es konnte zudem weder für die QW-QW-Gruppe noch für die PBO-QW-Gruppe identifiziert werden, wie viele Patienten jeweils aufgrund orthopädischer Eingriffe und/oder aufgrund einer geringen Gesamtdosis von < 80 % aus der MPP-Population ausgeschlossen wurden.

Historischer Vergleich der MOR-005-QW-QW-Population mit einer Teilpopulation der Studie MOR-001

Bei der Studie MOR-001 handelte es sich um eine Längsschnittsstudie, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung untersuchte. Die Patienten konnten bis zu 10 Jahre nachbeobachtet werden und die Visiten erfolgten jährlich. Die Studie wurde zwischen August 2008 und Juli 2014 in 15 Zentren in 10 Ländern durchgeführt. Um eine vergleichbare Population zur QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 zu erhalten, wurden Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MOR-004 erfüllten (Alter ≥ 5 Jahre, 6MWT-Wert zwischen ≥ 30 und ≤ 325 m), aus 353 Studienteilnehmern ausgewählt. Langzeitdaten von Jahr 1 und/oder Jahr 2 nach „Einschluss“ in diese ausgewählte Subpopulation sollten ebenfalls vorliegen. Um eine Vergleichbarkeit der MOR-005-MPP-Population mit der MOR-001-PP-Population (in der Nutzenbewertung ebenfalls MPP genannt) zu gewährleisten, wurden jene Patienten ausgeschlossen, die entweder 3 Monate vor der Baseline-Visite und/oder in den darauffolgenden 2 Jahren orthopädische Eingriffe hatten.

Die Patienten beider Studien wurden aus verschiedenen Zentren weltweit rekrutiert und die Durchführung der Studie erfolgte nach „Good Clinical Practice“ (GCP). Es konnten keine genauen Angaben zur Auswahl der Zentren in der Studie MOR-001 identifiziert werden. Ebenfalls bleibt unklar, ob in einem Zentrum sowohl Patienten für MOR-005 als auch für MOR-001 rekrutiert wurde.

In der ITT-Population der für den historischen Vergleich herangezogenen Subpopulation der Studie MOR-001 befanden sich 97 Patienten. Für Jahr 1 standen Daten von 77 Patienten und für Jahr 2 von 38 Patienten zur Verfügung. Da für einen Vergleich der Ergebnisse zu den Endpunkten zu Jahr 2 weniger als die Hälfte der ITT-Population von MOR-001 zur Verfügung stand, ergibt sich eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zwischen MOR-001 und der QW-QW-Gruppe von MOR-005 für die Nutzenbewertung wurden Daten aus dem Dossier und Daten aus einer Publikation über die Ergebnisse der Studie MOR-001 für den Vergleich mit der MOR-005-QW-QW-Gruppe herangezogenen Subpopulation zusammengetragen [3,18]. Ein Studienbericht mit umfangreichen Information liegt nicht vor.

Die beiden Gruppen waren für die zur Verfügung stehenden Parameter überwiegend vergleichbar, allerdings traten zum Teil Imbalancen zwischen der gematchten MOR-001- und der MOR-005-QW-QW-Gruppe auf. So war der Anteil an Patienten ≥ 19 Jahre alt in der MOR-001-Population höher als in der QW-QW-Gruppe der MOR-005-Population (28,9 vs. 14,3 %). Es ist daher fraglich, ob die Krankheitsschwere in beiden Gruppen vergleichbar ist. Der weiße Bevölkerungsanteil war in der Studie MOR-001 mit 88,7 % höher als in der MOR-005-QW-QW-Population mit 62,5 %. Es fehlen u. a. Angaben zu der MOR-001-ITT-Population für die Endpunkte der respiratorischen Funktion. Hier sind lediglich Daten für ca. 70 Patienten bei der statistischen Analyse angegeben worden und es bleibt unklar, ob nur für diese Patienten Daten vorhanden waren. Ebenfalls ist ein Vergleich mit der MOR-005-QW-QW-Gruppe aufgrund fehlender Angaben bei den demographischen Daten (wie Alter bei Diagnosestellung und Zeit seit Diagnosestellung), aber auch für den Endpunkt 6MWT stratifiziert nach ≤ 200 bzw. > 200 m, Durchführung des 6MWT mit Gehhilfen sowie anthropometrischen Parameter (wie Sitzhöhe und Körperlänge) nicht möglich.

Im Protokoll der Studie MOR-001 wird für detaillierte Angaben der Operationalisierung auf das Study Reference Manual verwiesen, das nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden konnte. Eine abschließende Beurteilung der Vergleichbarkeit der Operationalisierung der Endpunkte beider Studien ist daher nicht möglich.

Es waren gemäß SAP der Studie MOR-001 nur deskriptive Analysen der Endpunkte geplant. Ebenfalls waren keine Imputationen vorgesehen. Für das Dossier hingegen wurden Imputationen für die Endpunkte, analog zur Studie MOR-005, durchgeführt.

Der historische Vergleich der für den Vergleich mit der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 herangezogenen MOR-001-Subpopulation wurde anhand eines Datenschnittes von Oktober 2014 durchgeführt und im Dossier dargestellt. Zu den Gründen, warum dieser Datenschnitt verwendet wurde, konnten keine Angaben im MOR-005-Studienbericht oder im Dossier identifiziert werden. Die Studie MOR-005 wurde 2016 abgeschlossen, weshalb eine Analyse mit vollständigen Daten aller Patienten möglich gewesen wäre. Die statistische Analyse der beiden Gruppen beruht auf einem ANCOVA-Modell mit Messwiederholungen mit den den Faktoren/Variablen Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, 6MWT-Kategorie (≤ 200 m, > 200 m), Altersklassen (5–11, 12–18, ≥ 19 Jahre) und scheint akzeptabel. Zusätzlich wurde ein t-Test durchgeführt. Es wurden Analysen zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: MOR-004-Baseline zu Woche 72 (MOR-005: Woche 48) und Woche 120 (MOR-005: Woche 96) der Studie MOR-005 bzw. MOR-001-Baseline zu Jahr 1 und Jahr 2 der Studie MOR-001, wobei sich aufgrund der geringen Fallzahlen eine sehr eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse für das Jahr 2 ergibt.

Sowohl für 6MWT als auch FEV1 wurden Sensitivitätsanalysen mit der MPP-Population durchgeführt.

In der MPP-Population sind Patienten mit orthopädischen Eingriffen und einer Compliance < 80 % herausgerechnet. Die MPP-Population war für die Sensitivitätsanalyse im SAP a priori festgelegt. Im Gegensatz dazu zieht der pU im Dossier die MPP-Population für die primäre Analyse heran. Gemäß den Angaben des pU handelt es sich bei der MPP-Population, im Vergleich zur ITT-Population, um die Population mit der geringsten Verzerrung. Das Vorgehen wird damit erklärt, dass die Ergebnisse von Ausdauertests durch orthopädische Eingriffe und die anschließende Erholungszeit beeinflusst werden können. Nach Studienende wurde die Compliance-Rate auf 80 % festgesetzt, da die ursprüngliche Definition der PP-Population als zu restriktiv angesehen wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die ITT-Population herangezogen, da diese den Bedingungen im normalen Versorgungsalltag entspricht. Die Verzerrung der Ergebnisse kann nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, in welche Richtung die orthopädischen Eingriffe den historischen Vergleich verzerren könnten. Eine mögliche Selektion von Patienten aufgrund der Auswahlkriterien der MPP-Population kann nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist die Validität des Vergleichs als gering bzw. das Verzerrungspotential als hoch einzustufen. Dies ist hauptsächlich der unklaren Repräsentativität der Studie MOR-001, der nicht eindeutig zu beurteilenden Vergleichbarkeit der Gruppen aus beiden Studien (z. B. mehr ältere Patienten in MOR-001) und dem Attrition-Bias aufgrund der abnehmenden Fallzahlen für die Längsschnittdaten geschuldet.

3.3 Wirksamkeit

Zur Morbidität werden folgende Endpunkte berichtet: 6MWT, Stehhöhe (z-Werte), Benutzung eines Rollstuhls, Benutzung einer Gehhilfe. Der pU hat im Studienbericht deskriptive Analysen zu den Gruppen QW-QW und PBO-QW dargestellt. Zusätzlich wird die QW-QW-Gruppe mit einer Subgruppe der Studie MOR-001 zum natürlichen Verlauf verglichen. Die MOR-001-Subgruppe (n=97, ITT) wurde anhand von Ein- und Ausschlusskriterien der MOR-004 ausgesucht (Alter und Gehstrecke), um eine Vergleichbarkeit mit der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 (n=59, ITT) herzustellen.

Der Endpunkt FEV1 wird wegen der fehlenden Validität an dieser Stelle nicht diskutiert, aber aufgrund der klinischen Relevanz von respiratorischen Erkrankungen ergänzend dargestellt und.

6MWT

Im Studienbericht werden für die Studie MOR-005 die Ergebnisse im Längsschnitt über den zeitlichen Verlauf von MOR-004-Baseline bis zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) für die PBO-QW- sowie für die QW-QW-Gruppe beschrieben.

Vergleicht man die MOR-005-QW-QW-ITT-Gruppe mit der natürlichen Kontrolle der MOR-001-ITT sieht man einen signifikant hohen Anstieg sowohl zu Jahr 1 als auch zu Jahr 2 in der MOR-005-QW-QW-Gruppe. Der prozentuale Anstieg zu Baseline lag in der MOR-005-QW-QW zu Woche 72 bzw. Woche 120 bei ca. 16 %, während es für Jahr 2 zu einer Abnahme um bis zu -7,2 % in der natürlichen Kontrolle der Studie MOR-001 kam.

Hier ist zu beachten, dass der pU im Dossier eine Analyse zu einem Datenschnitt von Oktober 2014 heranzieht. So sind Daten aus der Studie MOR-005 im Vergleich zur Baseline zu Woche 72 (MOR-

005: Woche 48) von 54 Patienten und zu Woche 120 (MOR-005: Woche 96) und Baseline von 51 Patienten vorhanden. In der MOR-001-Subpopulation sind zu Jahr 2 (entspricht Woche 120 der MOR-004 bzw. Woche 96 der MOR-005 Studie) nur noch Daten zu 38 Patienten vorhanden, in der MPP-Population nur noch für 25 Patienten. Für die letzte Visite ist die Aussagekraft der Ergebnisse dadurch eingeschränkt.

Sowohl im Dossier als auch im Studienbericht zur Studie MOR-005 finden sich keine Informationen, warum dieser Datenschnitt für den historischen Vergleich herangezogen wurde. Unklar bleibt, weshalb trotz unterschiedlich angegebener Fallzahlen zu beiden Visiten in beiden Gruppen die Werte zu Baseline gleich sind.

Der pU stellt im Dossier post hoc deskriptive Analysen zu den Subgruppen Altersgruppe (5–10, 11–18, ≥ 19 Jahre) sowie nach MOR-004-6MWT-Kategorie (≤ 200 und > 200 m) dar. Es konnte eine Tendenz für eine Verbesserung der zurückgelegten Gehwegstrecke für Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf identifiziert werden. Die Ergebnisse sind aufgrund einer geringen Gruppengröße und hoher Variabilität nur eingeschränkt aussagekräftig.

Die Ergebnisse aus dem Studienbericht zu MOR-005 unterscheiden sich in der QW-QW-Gruppe zu denen in der PBO-QW-Gruppe. Nach Woche 24 (MOR-005: Woche 0) kam es zum höchsten Anstieg von ca. 24 % der Gehwegstrecke. In den darauffolgenden Erhebungszeitpunkten blieb die Veränderung zu Baseline bei ca. 17 %. Im Gegensatz zur QW-QW-Gruppe war in der PBO-QW-Gruppe im Zeitraum zwischen MOR-004-Baseline und Woche 120 (MOR-005: Woche 96) ein nur geringer Anstieg von ca. 2,1 % zu Baseline zu verzeichnen. Zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) kam es in der QW-QW-Gruppe zu einer Verringerung der Gehstrecke beim 6MWT um ca. 8 % im Vergleich zu Baseline, während sich die Werte für die PBO-QW-Gruppe um 13 % verbesserten.

In Abbildung 2 ist zu erkennen, dass in der PBO-QW-Gruppe im Gegensatz zur QW-QW-Gruppe deutlich früher orthopädische Eingriffe durchgeführt wurden. Zu Woche 120 (MOR-005: Woche 96) lagen in beiden Gruppen die kumulativen Inzidenzen bei ca. 30 %. Im Studienbericht als auch im Dossier wird nicht näher erläutert, weshalb es zwischen den Gruppen zu einem Unterschied in der Häufigkeit der orthopädischen Eingriffe kam.

Der Einfluss von orthopädischen Eingriffen spiegelt sich auch in der Sensitivitätsanalyse anhand der MPP-Population wider. In der MPP-Population sind alle Patienten ausgeschlossen, die entweder < 80 % der Gesamtdosis erhalten haben oder sich einem orthopädischen Eingriff während der Studienteilnahme unterziehen mussten. Im Vergleich zur ITT PBO-QW Gruppe konnte in der MPP PBO-QW Population bereits ab Woche 72 ein Anstieg um ca. 15–20 % beobachtet werden. In der MPP-QW-QW Gruppe (n=43) war der Anstieg zu MOR-004-Baseline um ca. 5 % größer als in der ITT-Population zu den Zeitpunkten Woche 72 und Woche 120.

Anzumerken ist, dass in beiden Gruppen zur MOR-004 Woche 168 für nur noch ca. die Hälfte der Patienten Ergebnisse vorlagen (ITT QW-QW Gruppe: n=26 (MPP: n=22) und ITT PBO-QW: n=13 (MPP PBO-QW: n=8)), wodurch die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Anthropometrische Parameter (Stehhöhe in z-Werte)

Der pU gibt im Dossier, im Gegensatz zur Nutzenbewertung von 2014, anthropometrische Parameter nicht als patientenrelevant an und legt für den historischen Vergleich keine Daten vor. Ergebnisse können deshalb nur für die Studie MOR-005 aus dem Studienbericht dargestellt werden.

Es wurde im MOR-005-Studienbericht eine Vielzahl an anthropometrischen Parametern erhoben: Stehhöhe, Länge, Sitzhöhe, Gewicht. Lediglich die Stehhöhe wurde normalisiert und es liegen hierfür z-Werte vor. Diese Analyse wurde auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 n und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt. Es liegen keine adjustierten Daten vor, weshalb diese nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurden.

Die Ergebnisse für den Parameter normalisierte Stehhöhe sind im Studienbericht im Längsschnitt von MOR-004-Baseline bis Woche 168 (MOR-005: Woche 144) für die QW-QW- und die PBO-QW-Gruppe der Studie MOR-005 dargestellt. In beiden Gruppen liegen die MOR-004-Baseline-Werte bereits deutlich unter dem Durchschnitt der gesunden Bevölkerung und fallen im weiteren Studienverlauf bis Woche 168 (MOR-005: Woche 144) ab.

Zu Woche 168 (MOR-005: Woche 144) waren in beiden Gruppen Ergebnisse von nur wenig Patienten verfügbar (PBO-QW: n=5; QW-QW: n=13), weshalb diese kaum aussagekräftig sind. Bereits zu Baseline lagen nur Daten von 44 Patienten in der QW-QW- und von 19 Patienten in der PBO-QW-Gruppe vor, was sich zum Teil durch die vorgegebene Altersrestriktion erklären lässt. Genaue Angaben konnten im Studienbericht nicht identifiziert werden. Für die MPP-Population liegen keine Sensitivitätsanalysen in Form von deskriptiven Analysen vor. Daten aus der natürlichen Kontrolle der Studie MOR-001 zur normalisierten Stehhöhe über den zeitlichen Verlauf von 2 Jahren liegen ebenfalls nicht vor. Zu beachten ist auch die hohe Variabilität, erkennbar an einer hohen Standardabweichung. Der in der vorherigen Nutzenbewertung von 2014 beobachtete beibehaltende Effekt von Elosulfase alfa auf die normalisierte Stehhöhe konnte in dieser Studie mit Langzeitdaten nicht bestätigt werden [10].

Rollstuhlnutzung und Verwendung von Gehhilfen

Für die Bewertung der Rollstuhlnutzung und Verwendung von Gehhilfen wurden die beiden Fragen aus dem MPS HAQ verwendet. Diese gehören zur Domäne Mobilität und wurden post hoc separat ausgewertet. Daten zur PBO-QW- und QW-QW-Gruppe für die Frage, ob ein Rollstuhl oder Gehhilfen benötigt wurde, finden sich lediglich im Studienbericht. Im Dossier stellt der Hersteller Auswertungen dar, welche die Häufigkeit der Rollstuhlnutzung in der MOR-005-QW-QW-Gruppe mit der natürlichen Kontrolle der MOR-001-Population vergleicht.

Ergebnisse für den Endpunkt Verwendung von Gehhilfen sind ausschließlich im Studienbericht der Studie MOR-005 für die QW-QW- und PBO-QW-Gruppe vorhanden. Zusätzliche Auswertungen zur Verwendung von Gehhilfen, welche die QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 mit der natürlichen Kontrolle der Studie MOR-001 vergleichen, sind weder im Studienbericht noch im Dossier zu finden.

Rollstuhlnutzung

Patienten mit einer Verbesserung wurden definiert als solche Patienten, die zu Woche 120 entweder gelegentlich oder nie einen Rollstuhl benötigten, im Vergleich zur gelegentlichen oder ständigen Nutzung zu Baseline. Patienten mit einer Verschlechterung wurden definiert als solche, die zu Woche 120 gelegentlich oder ständig einen Rollstuhl nutzten, im Vergleich zu keiner oder nur gelegentlichen Nutzung zu Baseline.

Insgesamt zeigte sich ein numerischer Vorteil unter der Therapie mit Elosulfase alfa im Vergleich zur natürlichen Kontrolle bei den vom pU im Dossier vorgegeben Gruppen. Es finden sich keine Angaben bzw. weiteren Erläuterungen in den Studienunterlagen, nach welchen Kriterien die

dichotome Gruppierung erfolgte. Es bleibt zudem unklar, inwieweit die post hoc vorgenommene Unterteilung nicht eine selektive Darstellung der Ergebnisse begünstigte.

Gemäß den Analysen aus dem Studienbericht der Studie MOR-005, bei der die Frage der Rollstuhlnutzung mit nach der (ursprünglichen) Antwortoption „Ja“, „Nein“ ausgewertet wurde, ist die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund geringer Fallzahlen zu den Visiten eingeschränkt. Es zeigt sich insgesamt in beiden Gruppen (QW-QW und PBO-QW) ein Anstieg der Patientenzahl, die im weiteren Studienverlauf einen Rollstuhl benötigten. Andererseits benötigte bis Woche 120 in beiden Gruppen eine größere Anzahl an Patienten keinen Rollstuhl mehr.

Nutzung von Gehhilfen

Die Ergebnisse im Studienbericht der Studie MOR-005 zur Nutzung von Gehhilfen unterscheidet sich von den Ergebnissen zur Rollstuhlnutzung. So war die Anzahl der Patienten, die eine Gehhilfe benötigten, zu den Visiten bis Woche 120 im Vergleich zu MOR-004-Baseline für die QW-QW-Gruppe geringer.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die geringe Fallzahl zu den Erhebungszeitpunkten eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Unter Langzeittherapie mit Elosulfase alfa zeigt sich nach 120 Wochen ein gleichbleibender Effekt auf den 6-Minuten Gehwegstrecke-Test im Vergleich zu Baseline. Im Vergleich zur natürlichen Kontrolle erreichen Patienten unter der Therapie mit Elosulfase alfa ein signifikant besseres Ergebnis. Der historische Vergleich beruht auf einen Datenschnitt von Oktober 2014. Es bleibt unklar, warum keine aktuellen Daten verwendet wurden.

Unter der Therapie mit Elosulfase alfa konnte keine Verbesserung beim anthropometrischen Parameter Stehhöhe gezeigt werden. Es kam innerhalb der Beobachtungszeit von durchschnittlich 120 Wochen zu einer kontinuierlichen Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Es wurden keine Daten zur historischen Kontrolle mit der Subpopulation der Studie MOR-001 vorgelegt.

Es gab einen numerischen, nicht-statistisch signifikanten Vorteil in der Häufigkeit der Rollstuhlnutzung von Patienten unter Elosulfase alfa im Vergleich zur natürlichen Kontrolle. Die Analyse und Gruppeneinteilung erfolgte post hoc. Die Kriterien der Gruppeneinteilung für die Analyse konnten nicht identifiziert werden und es besteht die Gefahr einer selektiven Ergebnisdarstellung. Im Vergleich zu Baseline haben deutlich weniger Patienten im Studienverlauf eine Gehhilfe benötigt. Im Gegensatz dazu stieg die Zahl der Rollstuhlnutzung an. Es bleibt unklar, ob ein Zusammenhang zwischen beiden Endpunkten besteht. Ein Vergleich zur natürlichen Kontrolle fehlt.

3.4 Sicherheit

Da es sich bei der Studie MOR-001 um keine Interventionsstudie handelt, wurden keine UE erfasst. Die nachfolgende Darstellung bezieht sich auf die Ergebnisse der Studie MOR-005.

Patienten, die das Prüfpräparat in der Dosierung 2,0 mg/kg QW erhalten haben und von denen nach der Behandlung Sicherheitsinformationen vorlagen, wurden in der Sicherheitsanalyse berücksichtigt. Allgemein wurden SUE vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung bis

30 Tage nach der letzten Visite sowie nicht schwerwiegende UE vom Start der Infusion in Woche 0 bis zur letzten Visite erfasst. Anders als in der Studie MOR-004 mussten SUE im Rahmen der Studie MOR-005 jedoch auch gemeldet werden, falls das SUE zwischen der ersten Dosis in der Studie MOR-005 und 30 Tage nach der Teilnahme an der Studie MOR-004 aufgetreten war.

Das Bewertungssystem ist mit dem im Prüfplan festgelegten System der Studie MOR-004 („mild“, „mittelschwer“ und „schwer“) nicht vergleichbar, weshalb im Studienbericht von MOR-005 nur die in dieser Studie aufgetretenen UE dargestellt werden. Im SAP war vorgegeben, anhand von zwei Analysesets eine gemeinsame Analyse der Sicherheitsdaten sowohl aus der Studie MOR-004 als auch der Studie MOR-005 durchzuführen. Da sich das Bewertungssystem in beiden Studien voneinander unterscheidet, hat man davon abgesehen.

Neben der deskriptiven Zusammenfassung der UE waren keine weiteren Analysen geplant.

Die durchschnittliche Expositionszeit mit Elosulfase alfa in der QW-QW-Gruppe betrug 119,7 Wochen (SD: 40,2) von Beginn der Studie MOR-004 an. Da die PBO-QW-Gruppe in der Studie MOR-004 Placebo erhalten hatte, ist die Expositionszeit mit Elosulfase alfa geringer. Der pU gibt eine Gesamtexpositionszeit für Placebo und Elosulfase alfa von 119,2 Wochen (SD:40,7) an.

Bei allen Patienten trat mindestens ein UE auf. Mindestens ein SUE trat in beiden Gruppen bei ca. 50 % aller Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen traten keine Todesfälle auf. Im Gegensatz zur PBO-QW-Gruppe wurde in der QW-QW-Gruppe bei jeweils 2 Patienten die Studie unterbrochen oder die Studienmedikation abgesetzt. SUE bezogen auf Preferred Term traten in der QW-QW-Gruppe häufiger ($\geq 5\%$) auf. Lediglich Kniederfomitäten wurden in der PBO-QW-Gruppe öfter beobachtet (PBO-QW-Gruppe: 27,6 % vs. QW-QW-Gruppe: 14,3 %).

Bei den UE von besonderem Interesse traten, ähnlich wie bei den SUE, im QW-QW-Gruppe UE häufiger auf als im PBO-QW-Gruppe. Die Häufigkeit von mindestens einer Überempfindlichkeitsreaktion betrug in der PBO-QW-Gruppe 37,9 % und in der QW-QW-Gruppe 51,8 %. Als häufigstes UE trat in beiden Gruppen Angioödem auf (37,9 % vs. 48,2%).

Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) traten bei allen Patienten der QW-QW-Gruppe und bei 93,1 % der Patienten der PBO-QW-Gruppe auf. Auch hier war die Häufigkeit von IAR, die zur Unterbrechung oder Abbruch der Infusion führten oder die eine nachfolgende medizinische Intervention erforderten, häufiger in der QW-QW-Gruppe zu beobachten als in der PBO-QW-Gruppe.

Ähnlich wie beim Zwischenbericht zur Studie MOR-005 in der vorhergehenden Nutzenbewertung von 2014 und dem Assessment Report der EMA zur Studie MOR-005 traten keine neuen bis dahin unbekanntem UE auf [8,10].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Anhand der Langzeitdaten zur Sicherheit von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg QW wurden keine neuen UE in der Langzeittherapie festgestellt. In der QW-QW-Gruppe traten UE häufiger als in der PBO-QW-Gruppe auf, was sich durch die längere Behandlungsdauer in der QW-QW-Gruppe erklären lassen könnte. Es trat in beiden Gruppen kein Todesfall auf.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Elosulfase alfa sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahren ist. Die Gabe von Elosulfase alfa sollte durch einen entsprechend geschulten Mediziner erfolgen, der medizinische Notfälle behandeln kann.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen ein Schulungsprogramm zur Sicherstellung eines Schulungspakets für sämtliches medizinisches Fachpersonal, von dem erwartet wird, dass es Vimizim® anwendet und/oder verschreibt. Das Schulungspaket muss eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Gebrauchsinformation für den Patienten sowie Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal enthalten. Dieses Schulungsmaterial muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören: Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen, Berechnung der Infusionsrate und das Risiko von Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen sowie die notwendigen Maßnahmen, um dieses zu minimieren.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Elsulfase alfa ist ein Arzneistoff mit dem Wirkstoff rekombinante humane N-Acetylgalactosa-min-6-Sulfatase (rh GALNS). Elosulfase alfa ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose Typ IVA (MPS IVA, Morbus Morquio A) bei Patienten aller Altersklassen in der Dosierung 2,0 mg/kg einmal wöchentlich zugelassen.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Studie MOR-005, einer Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa bei Patienten mit MPS IVA bei Patienten, die die pivotale Studie (MOR-004) erfolgreich abgeschlossen haben.

Der pU zieht für den Vergleich eine historische Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung heran (Studie MOR-001).

Da es sich bei der Studie MOR-005 um eine Studie ohne eigene Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Endpunkt	Ergebnisse zu Woche 120		Effekt
	MOR-004/005, QW-QW	MOR-001, natürliche Kontrolle	
Mortalität			
	k.A. ¹⁾		
Morbidität			
6MWT ^{2),9)} LS: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in % p-Wert	32,7 (11,0), 19,4	-16,2 (11,7), -4,3	\uparrow
	0,0029		
6MWT ¹⁰⁾ Mittelwert (SD) prozentuale Änderung zu Baseline, Mittelwert (SD)	239,4 (103,2) 17,4 (51,9)	k.A.	n.b.
Stehhöhe (z-Werte) ^{3),6),10)}	-0,7 (1,0)	k.A.	n.b.
Rollstuhlnutzung: • Verschlechterung im Studienverlauf ^{4),5)} • Verbesserung im Studienverlauf ^{4),5)}	RR: 0,74 [95%-KI: 0,34; 1,61], p=0,4494 RR: 3,24 [95%-KI: 0,68; 15,44], p=0,2233		\leftrightarrow \leftrightarrow
Nutzung eines Rollstuhls im Vergleich zu Baseline ^{3),10)} , n (%) • Verschlechterung im Studienverlauf • Verbesserung im Studienverlauf	6 (22,2) 3 (10,3)	k.A.	n.b. n.b.

Endpunkt	Ergebnisse zu Woche 120		Effekt
	MOR-004/005, QW-QW	MOR-001, natürliche Kontrolle	
Nutzung von Gehhilfen im Vergleich zu Baseline ^{3),10)} , n (%) <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung im Studienverlauf • Verbesserung im Studienverlauf 	1 (2,6%) 6 (35,3%)	k.A.	n.b.
Sicherheit^{3),10)}, n (%)			
Jegliches UE	56 (100,0)	k.A.	n.b.
Jegliches SUE	31 (55,4)	k.A.	n.b.
Alle UE, die zum permanenten Absetzen des Prüfpräparats führten	2 (3,6)	k.A.	n.b.
Tod	0	k.A.	n.b.
Anzahl UE von besonderem Interesse^{3),10)}, n (%)			
Mindestens eine Überempfindlichkeitsreaktion ⁷⁾	29 (51,8)	k.A.	n.b.
Gesamte IAR ⁸⁾	56 (100,0)	k.A.	n.b.
Gesamte IAR während der Infusion ⁸⁾	56 (100,0)	k.A.	n.b.
Gesamte schwerwiegende IAR während der Infusion ⁸⁾	8 (14,3)	k.A.	n.b.

¹⁾ Der pU hat die Zielgröße Mortalität nicht erhoben, da eine Beobachtungsdauer von durchschnittlich 2 Jahren für die Erfassung als zu kurz angesehen wurde. Todesfälle wurden lediglich unter der Zielgröße Nebenwirkungen erfasst. Während der Studie ist in der MOR-005-QW-QW-Gruppe als auch in der natürlichen Kontrolle der Studie MOR-001 kein Todesfall aufgetreten.

²⁾ Berechnet mit einer ANCOVA mit Messwiederholungen.

³⁾ Ohne statistischen Vergleich mit der natürlichen Kontrolle der Studie MOR-001.

⁴⁾ Relatives Risiko für Vergleich von MOR-005 vs. MOR-001, p-Wert berechnet mit dem Chi²-Test.

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.) Eigene Berechnungen des pU.

⁶⁾ Männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren.

⁷⁾ Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem.

⁸⁾ IAR (MedDRA-PT) waren als mit der Verabreichung der Prüfpräparate assoziiert eingestuft, wenn sie nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Infusionsende auftraten.

⁹⁾ Datenschnitt von Oktober 2014.

¹⁰⁾ Ergebnisse aus dem finalen Studienbericht von Dezember 2016.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; IAR: infusionsassoziierte Reaktion(en); k.A.: keine Angabe(n); LS: least squares (Methode der kleinsten Quadrate); n.b.: nicht bestimmbar; QW: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Algahim MF, Almassi GH.** Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:45-53.
2. **American Thoracic Society.** Standardization of Spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-1136.
3. **BioMarin Europe.** Elosulfase alfa (Vimizim): Modul A 4; Behandlung von Mukopolysaccharidose IV A (Morquio A Syndrom, MPS IV A); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2017.
4. **BioMarin Pharmaceutical.** A multicenter, multinational, cross-sectional clinical assessment study of subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome) (MOR-001); Clinical study protocol [unveröffentlicht]. 01.07.2008.
5. **BioMarin Pharmaceutical.** A multicenter, multinational, cross-sectional clinical assessment study of subjects with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome) (MOR-001); Statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 25.02.2010.
6. **BioMarin Pharmaceutical.** A multicenter, multinational, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN 110 in patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome): BMN 110 (MOR-005); Clinical study report [unveröffentlicht]. 02.12.2016.
7. **BioMarin Pharmaceutical.** A multicenter, multinational, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN 110 in patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome): BMN 110 (MOR-005); Statistical analysis plan and addendum; 16.1.9 Documentation of Statistical Methods [unveröffentlicht]. 22.08.2016.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Vimizim: Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006; EMEA/H/C/002779/P46/008 [online]. 14.09.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 13.10.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002779/WC500237709.pdf.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Vimizim: European public assessment report; EMEA/H/C/002779 [online]. 20.02.2014. London (GBR): EMA. [Zugriff: 13.10.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Elosulfase alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 13.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung_G-BA.PDF.
11. **Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen.** Mukopolysaccharidosen [online]. Aschaffenburg (GER): Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen. [Zugriff: 22.11.2017]. URL: <http://mps-ev.de/mps/mukopolysaccharidosen>.

12. **Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigas O, Pinto LL, et al.** Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol* 2010;33(4):589-604.
13. **Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE.** Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120(2):405-418.
14. **Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leao-Teles E, Wraith JE, et al.** 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;164A(8):1953-1964.
15. **Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, 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. *J Pediatr* 2006;148(4):533-539.
16. **Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, 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.
17. **Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, 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.
18. **Harmatz PR, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, 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.
19. **Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al.** Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(2):309-322.
20. **Lavery C, Jones S, Hughes D, Murphy E, Jovanovic A, Hendriksz C, et al.** Impact of elosulfase alfa treatment on patient-reported outcomes in Morquio A Syndrome: results from the first year of an English managed access agreement. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017;5:364.
21. **McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, 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.
22. **Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P.** Mucopolysaccharidosis Type IVA. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, et al. (Eds). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2016.

23. **Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL.** What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999;14(1):23-27.
24. **Scarpa M, Almassy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al.** Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:72.
25. **Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, 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.
26. **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE).** Mucopolysaccharidose Typ IV A [online]. 23.01.2008. Hamburg (GER): UKE. [Zugriff: 22.11.2017]. URL: https://web.archive.org/web/20100731025105/https://www.uke.de/institute/humangenetik/index_46653.php.
27. **Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al.** Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004;144(5):581-588.

Anhang

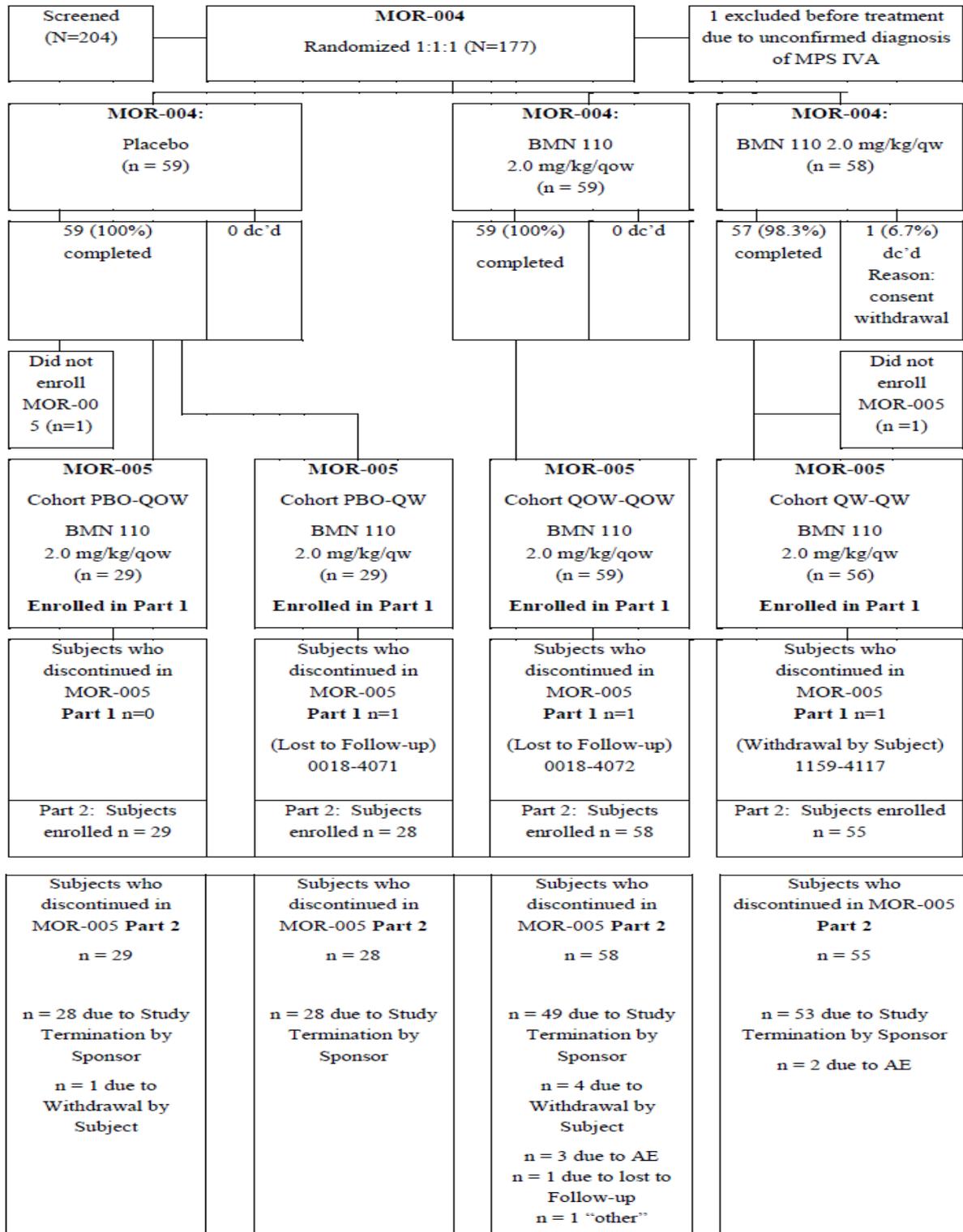
Figure 10.1.1: Study Disposition

Abbildung 3: Patientenfluss der MOR-004/-005 Studie