

Amendment



**zur 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

Datum des Amendments: 8. Februar 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	5
3. Liste der verwendeten Quellen	6
3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU	6
4. Ergebnisse.....	7
4.1 Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien MOR-004/005 und MOR-001	7
4.2 Ergebnisse für den anthropometrischen Parameter Stehhöhe (z-Scores)	9
4.3 Nutzung von Gehhilfen.....	10
Referenzen.....	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten.....	6
Tabelle 2:	Demographische Daten und Baseline-Charakteristika der Studienpopulation von MOR-004/005 bezogen auf MOR-004-Baseline sowie die MOR-001-Subgruppe (ITT-Population).....	7
Tabelle 3:	Ergebnisse zum Endpunkt Stehhöhe (z-Werte) (ITT-Population; Studien MOR-004/005 und MOR-001).....	9
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Endpunkt Nutzung von Gehhilfen (MOR-004/005-PBO-QW und -QW-QW, MOR-001-Subgruppe; ITT Population)	10
Tabelle 5:	Effektschätzer für den Vergleich der Nutzung von Gehhilfen in der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 zu Woche 120 und der MOR-001-Subgruppe nach 2 Jahren (ITT-Population).....	11

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest
FEV1	Forciertes Einsekundenvolumen
FVC	Forcierte Vitalkapazität
ITT	Intention-to-Treat
k.A.	keine Angabe(n)
max	Maximalwert
min	Minimalwert
MPS	Mucopolysaccharidose
MVV	maximal erreichbares Atemzeitvolumen
PBO	Placebo
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QW	einmal wöchentlich
SD	Standardabweichung

1. 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. 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 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 (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht. Die Nutzenbewertung basierte auf der 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 sich daraus ergebende Limitation bezüglich der Aussagekraft für Langzeiteffekte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 beschlossen, dem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU) auf erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stattzugeben. Am 15. September 2017 wurden vom pU zur erneuten Nutzenbewertung Daten der Studie MOR-005 (offene, unkontrollierte Phase-III-Extensionsstudie) sowie Daten der für den historischen Vergleich herangezogenen Studie MOR-001 (Studie zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung) vorgelegt.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen nachgereichten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der vom pU mit den Stellungnahmen neu eingereichten Daten zu Baseline-Charakteristika und Endpunkten der Morbidität gebeten.

2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 4. Januar 2018 vom pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten zu Morbidität und Baseline-Charakteristika aus den Studien MOR-001 und MOR-004/005 dargestellt und bewertet. Ergänzend wurden die Daten der Nutzenbewertung von 2017 für den Vergleich der bereits ausgewerteten Ergebnisse beider Studien mit den neu eingereichten Daten herangezogen.

3. Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 4. Januar 2018 [2]
 - Neueingereichte Tabelle zu z-Scores [6]
 - Neueingereichte Tabelle zur Nutzung von Gehhilfen [5]
 - Neueingereichte Tabelle zu demographischen Daten sowie Baseline-Charakteristika [4]

Bisher und weiterhin verwendete Quellen sind:

- Herstellerdossier zu Elosulfase alfa von 15. September 2017 [1]
- Studienbericht der Studie MOR-004/005 [3]
- Nutzenbewertung zu Elosulfase alfa vom 15. Dezember 2017 [7]

Es wurden die Ergebnisse, sofern vorhanden, aus den Tabellen der mit der Stellungnahme eingereichten Unterlagen dargestellt und bewertet. Andernfalls wurden die Ergebnisse direkt aus der schriftlichen Stellungnahme verwendet.

3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU

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

Endpunktkategorie	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 4. Januar 2018	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 15. Dezember 2017
Vergleichbarkeit der Patientenpopulation der Studien MOR-004/005 und MOR-001	Baseline-Charakteristika und demographische Daten der Studie MOR-001	Baseline-Charakteristika und demographische Daten der Studie MOR-004/005
Morbidität		
• Anthropometrie	Stehhöhe (z-Scores) (Studien MOR-001 und MOR-004/005)	Stehhöhe (z-Scores) (Studie MOR-004/005)
• Nutzung von Gehhilfe	Anzahl der Patienten und Häufigkeit der Nutzung von Gehhilfen (Studien MOR-001 und MOR-004/005)	Anzahl der Patienten und Häufigkeit der Nutzung von Gehhilfen (Studie MOR-004/005)

4. Ergebnisse

4.1 Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen der Studien MOR-004/005 und MOR-001

In Tabelle 2 sind die vom pU nachgereichten Baseline-Charakteristika der Subgruppe der Studie MOR-001 sowie der PBO-QW- und QW-QW-Gruppe der Studie MOR-004/005 dargestellt. Es wurden alle Daten, die in der Nutzenbewertung vom 15. Dezember 2017 fehlten, nachgereicht – bis auf Verteilung der Patienten auf verschiedene Regionen, Durchführung des 6MWT zu Baseline mit Gehhilfe sowie des anthropometrischen Parameters Sitzhöhe.

Die für den historischen Vergleich herangezogene Subgruppe der Studie MOR-001 war bei Diagnosestellung im Median älter (MOR-001: 5,1 Jahre (min; max: 0; 62) vs. QW-QW-Gruppe: 4,3 Jahre (0; 37) vs. PBO-QW-Gruppe: 4,4 Jahre (2; 31)) und die Patienten wurden nach Diagnosestellung später in die Studie eingeschlossen als die Patienten der PBO-QW- und QW-QW-Gruppe der Studie MOR-004/005 (MOR-001: 5,7 Jahre (0; 39) vs. QW-QW-Gruppe: 4,3 Jahre (0; 37) vs. PBO-QW-Gruppe: 4,4 Jahre (0; 27)). Zudem war der Anteil der Patienten, die zu Baseline weniger als 200 m beim 6-Minuten-Gehtest (6MWT) erreichten, in der Studie MOR-001 größer als in der Studie MOR-004/005 (MOR-001: 43,3 % vs. QW-QW-Gruppe: 37,5 % vs. PBO-QW-Gruppe: 37,9 %). Die Werte der dargestellten Parameter zur Messung der respiratorischen Funktion (FEV1, MVV, FVC) waren in der MOR-001-Subgruppe etwas höher als in der PBO-QW- und der QW-QW-Gruppe (Beispiel FEV1 angegeben als Mittelwert (Standardabweichung): MOR-001: 1,0 l (0,6) vs. QW-QW-Gruppe: 0,8 l (0,4) vs. PBO-QW-Gruppe: 0,9 l (0,8)). Die mittlere Körperlänge der Patienten war zwischen den Gruppen der Studie MOR-004/005 und der Subgruppe der Studie MOR-001 vergleichbar.

Tabelle 2: Demographische Daten und Baseline-Charakteristika der Studienpopulation von MOR-004/005 bezogen auf MOR-004-Baseline sowie die MOR-001-Subgruppe (ITT-Population)

Baseline-Charakteristika	MOR-004/005- PBO-QW ¹⁾ (N=29) ²⁾	MOR-004/005- QW-QW ³⁾ (N=59) ²⁾	MOR-001- Subgruppe (N=97)
Demographische Daten			
<i>Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)</i>			
Mittelwert (SD)	6,9 (7,2)	6,8 (7,18)	8,2 (9,7)
Median (min; max)	4,4 (2; 31)	4,3 (0; 37)	5,1 (0; 62)
<i>Zeit seit Diagnosestellung (in Jahren)</i>			
Mittelwert (SD)	6,7 (7,4)	6,0 (5,78)	7,9 (8,4)
Median (min; max)	4,4 ⁴⁾ (0; 27)	4,3 (0; 37)	5,7 (0; 39)
<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)	

Baseline-Charakteristika	MOR-004/005-PBO-QW ¹⁾ (N=29) ²⁾	MOR-004/005-QW-QW ³⁾ (N=59) ²⁾	MOR-001-Subgruppe (N=97)
Ausdauer			
<i>6MWT stratifiziert, n (%)</i>			
≤ 200 m	11 (37,9)	21 (37,5)	42 (43,3) ⁵⁾
> 200 m	18 (62,1)	35 (62,5)	55 (56,7)
<i>Durchführung des 6MWT mit Gehhilfen, n (%)</i>			
Krücken	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)	
Respiratorische Funktion			
<i>FEV1 (l)</i>			
n	29	56	88
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)	0,8 (0,3; 3,8)
<i>FVC (l)</i>			
n	29	56	89
Mittelwert (SD)	1,1 (1,0)	0,9 (0,5)	1,2 (0,7)
Median (min; max)	0,8 (0,3; 5,0)	0,8 (0,3; 3,0)	0,9 (0,2; 4,7)
<i>MVV (l/min)</i>			
n	22	52	82
Mittelwert (SD)	33,2 (26,5)	28,3 (16,6)	31,5 (17,5)
Median (min; max)	26,9 (7,0; 108,4)	25,0 (5,0; 76,0)	26,3 (7,0; 103,0)
Anthropometrische Messungen			
<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	56 ⁶⁾	95
Mittelwert (SD)	105,3 (16,4)	104,8 (12,9)	106,3 (14,2)
Median (min; max)	102,3 (88; 167)	101,5 (89; 145)	101,9 (830; 150,5)

¹⁾ MOR-004/005-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 zu MOR-004-Baseline von Patienten dargestellt, die in die Studie MOR-005 eingeschlossen wurden.

³⁾ MOR-004/005-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⁾ Laut Nutzenbewertung 2017: Zeit seit Diagnosestellung: Median 3,5 Jahre (min; max: 0; 27).

⁵⁾ Eigene Berechnungen des prozentualen Anteils der Patienten.

⁶⁾ Laut Nutzenbewertung 2017: n=53.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FEV1: forciertes Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe(n); max: Maximalwert; min: Minimalwert; MVV: maximal erreichbares Atemzeitvolumen; PBO: Placebo; QW: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung.

4.2 Ergebnisse für den anthropometrischen Parameter Stehhöhe (z-Scores)

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren Verlaufsdaten zum anthropometrischen Parameter Stehhöhe (z-Scores) für die Subpopulation der Studie MOR-001 eingereicht. Die Daten sind mit denen der PBO-QW- und der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-004/005 in Tabelle 3 dargestellt. Für die PBO-QW- als auch die QW-QW-Gruppe unterscheiden sich die Daten in der schriftlichen Stellungnahme von denen der Nutzenbewertung von 2017: Im Stellungnahmeverfahren wurden für beide Gruppen Ergebnisse für eine höhere Fallzahl vorgelegt. Die Daten wurden nur deskriptiv ausgewertet.

Bereits zu Baseline sind nur noch für 65 der 97 Patienten aus der Subgruppe der Studie MOR-001 Daten verfügbar. Zu Woche 120 sind es gemäß den eingereichten Unterlagen lediglich 11. Dies steht im Widerspruch zur Angabe in der Stellungnahme, in der eine Anzahl von 50 Patienten zu Woche 120 genannt wird. Wie in den beiden Gruppen der Studie MOR-004/005, ist ein Abfall der z-Scores sowohl zu Jahr 1 als auch zu Jahr 2 zu beobachten.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Stehhöhe (z-Werte) (ITT-Population; Studien MOR-004/005 und MOR-001)

Stehhöhe (z-Werte)	MOR-004/005-PBO-QW (N=29) ¹⁾	MOR-004/005-QW-QW (N=59) ²⁾	MOR-001-Subgruppe (N=97) ³⁾
Baseline			
n	28	56	65
Mittelwert (SD)	-6,4 (2,84)	-6,4 (2,55)	-5,3 (-2,28)
Median (min; max)	-5,7 (-11,4; -1,7)	-6,5 (-11,0; -2,1)	-5,4 (-11,3; -1,1)
Woche 72 (MOR-005: Woche 48; MOR-001: Jahr 1⁴⁾) – Änderung zu Baseline			
n	25 ⁵⁾	50	37
Mittelwert (SD)	-0,4 (0,69)	-0,3 (0,67)	-0,5 (0,60)
Median (min; max)	-0,4 (-1,8; 0,7)	-0,3 (-2,0; 1,2)	-0,4 (-2,3 ; 0,5)
Woche 120 (MOR-005: Woche 96; MOR-001: Jahr 2⁴⁾) – Änderung zu Baseline			
n	15	49	11 ⁶⁾
Mittelwert (SD)	-0,6 (0,99)	-0,6 (0,94)	-0,8 (0,80)
Median (min; max)	-0,7 (-2,1; 1,3)	-0,5 (-2,4; 1,1)	-0,6 (-2,1 ; 0,7)

¹⁾ MOR-004/005-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⁾ MOR-004/005-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-001-ITT: Patienten der Studie MOR-001, die den Einschlusskriterien der Studie MOR-004 entsprachen.

⁴⁾ Jahr 1: Woche 63; Jahr 2: Woche 103.

⁵⁾ Gemäß schriftlicher Stellungnahme des pU: n=27.

⁶⁾ Gemäß schriftlicher Stellungnahme des pU: n=50.

Anmerkung des pU: 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: einmal wöchentlich; SD: Standardabweichung.

4.3 Nutzung von Gehhilfen

In Tabelle 4 und Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Nutzung von Gehhilfen sowohl für die PBO-QW- und die QW-QW-Gruppe der Studie MOR-004/005 als auch für die Subgruppe der Studie MOR-001 dargestellt. In der Nutzenbewertung von 2017 lagen bereits für die PBO-QW- und die QW-QW-Gruppe Daten zur Nutzung der Gehhilfe zu Baseline als auch zu einer möglichen Veränderung in der Gehhilfennutzung zu den Visiten im Vergleich zu Baseline vor. So lagen beispielsweise Informationen vor für Patienten, die zu Baseline keine Gehhilfe benötigten, dafür im Verlauf der Studie neuerdings auf eine Gehhilfe angewiesen waren. Im Gegensatz dazu wurde im Stellungnahmeverfahren sowohl für die PBO-QW- und die QW-QW-Gruppe der Studie MOR-004/005 als auch für die Subgruppe der Studie MOR-001 nur Daten zur Gehhilfennutzung zu Baseline und den Visiten vorgelegt, ohne diese in eine Relation zu bringen.

In den Stellungnahmen finden sich zusätzlich Angaben zur Häufigkeit der Gehhilfennutzung. Allerdings sind die Tabellen alle einheitlich mit MOR-001 gekennzeichnet, sodass die Ergebnisse zu den Behandlungsgruppen PBO-QW bzw. QW-QW der Studie MOR-004/005 sowie der Subgruppe der Studie MOR-001 nicht eindeutig zugeordnet werden können. Auf eine Darstellung wird deshalb verzichtet.

In der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-004/005 nimmt die Anzahl der Patienten, die eine Gehhilfe benötigen, im Verlauf der Studie ab (Baseline: 30,4 %; Woche 72: 20,0 %; Woche 120: 18,8 %), während in der MOR-001-Subgruppe die Anzahl der Patienten mit Gehhilfe zunimmt (Baseline: 30,5 %; Jahr 1: 35,0 %; Jahr 2: 37,8 %). In der PBO-QW-Gruppe der Studie MOR-004/005 nimmt die Anzahl der Patienten zu Woche 72 zu, zu Woche 120 wieder ab (Baseline: 32,1 %; Woche 72: 37,0 %; Woche 120: 26,9 %). Für Jahr 2 lagen nur noch für ca. die Hälfte der Patienten der ITT-Population der MOR-001-Subgruppe Daten vor (n=45).

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt Nutzung von Gehhilfen (MOR-004/005-PBO-QW und -QW-QW, MOR-001-Subgruppe; ITT Population)

Gehhilfe	MOR-004/005-PBO-QW (N=29) ¹⁾	MOR-004/005-QW-QW (N=59) ²⁾	MOR-001-Subgruppe (N=97) ³⁾
Baseline			
n	28	56	95
Ja, n (%)	9 (32,1)	17 (30,4)	29 (30,5)
Nein, n (%)	19 (67,9)	39 (69,6)	66 (69,5)
Woche 72 (MOR-005: Woche 48; MOR-001: Jahr 1)			
n	27	55	80
Ja, n (%)	10 (37,0)	11 (20,0)	28 (35,0)
Nein, n (%)	17 (63,0)	44 (80,0)	52 (65,0)
Woche 120 (MOR-005: Woche 96; MOR-001: Jahr 2)			
n	26	53	45
Ja, n (%)	7 (26,9)	10 (18,8)	17 (37,8)
Nein, n (%)	19 (73,1)	43 (81,1)	28 (62,2)

¹⁾ MOR-004/005-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⁾ MOR-004/005-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-001-ITT: Patienten der Studie MOR-001, die den Einschlusskriterien der Studie MOR-004 entsprachen.

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

Die in Tabelle 5 vom pU berechneten Effektschätzer beziehen sich nur auf Woche 120 der Studie MOR-004/005 bzw. auf Jahr 2 der Studie MOR-001 und setzen die Nutzung der Gehhilfe zum genannten Zeitpunkt nicht in Relation zur Nutzung der Gehhilfe zu Baseline. Zu Woche 120 konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Elosulfase alfa gezeigt werden ($p=0,0368$). Für Jahr 2 lagen allerdings nur noch für ca. die Hälfte der Patienten ($n=45$) der ITT-Population der MOR-001-Subgruppe ($n=97$) Daten vor.

Tabelle 5: Effektschätzer für den Vergleich der Nutzung von Gehhilfen in der QW-QW-Gruppe der Studie MOR-005 zu Woche 120 und der MOR-001-Subgruppe nach 2 Jahren (ITT-Population)

Studie	N	n (%)	Effektschätzer ¹⁾ [95%-Konfidenzintervall]			p-Wert
			Relatives Risiko	Odds Ratio	Risikodifferenz	
MOR-004/005-QW-QW ²⁾	53	10 (19)	0,50 [0,26;0,98]	0,38 [0,15;0,96]	-18,9 [-35,6;-1,3]	0,0368 ⁴⁾
MOR-001-Subgruppe ³⁾	45	17 (38)				

¹⁾ Berechnung des pU auf Basis der Werte aus Tabelle 4.

²⁾ MOR-004/005-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-001-Subgruppe: Patienten der Studie MOR-001, die den Einschlusskriterien der Studie MOR-004 entsprachen.

⁴⁾ Berechnung des pU anhand des zweiseitigen Chi²-Tests.

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

Referenzen

1. **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.
2. **BioMarin Europe, BioMarin Deutschland.** Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Stellungnahme zu Elosulfase alfa [unveröffentlicht]. 04.01.2018.
3. **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.
4. **BioMarin Pharmaceutical.** Table 1: Demographics - MOR001 ITT subjects matched to MOR004 and MOR005 subjects by 6MWT at baseline; Table 2: Baseline characteristics - MOR001 ITT subjects matched to MOR004 and MOR005 subjects by 6MWT at baseline [unveröffentlicht]. 2017.
5. **BioMarin Pharmaceutical.** Table 3: Use of Walking Aids - MOR001 ITT subjects matched to MOR004 and MOR005 subjects by 6MWT at baseline [unveröffentlicht]. 2017.
6. **BioMarin Pharmaceutical.** Table 4: Summary of Z-Scores - MOR001 ITT subjects matched to MOR004 and MOR005 subjects (Draft) [unveröffentlicht]. 2016.
7. **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; 2017. [Zugriff: 22.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2085/2017-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Elosulfase-alfa_D-320.pdf.