

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: 1. September 2014

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Hintergrund	10
1. Einführung	12
2. Nutzenbewertung.....	14
2.1. Fragestellung	14
2.2. Zulassungsbegründende Studien.....	14
2.3. Liste der verwendeten Quellen	18
2.4. Studiencharakteristika.....	18
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	26
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen	52
2.7. Weitere Untersuchungen – MOR-005-Studie	75
2.8. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	86
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	89
3.1. Design und Methodik der Studie MOR-004	89
3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit.....	91
3.3. Endpunkte zur Sicherheit	98
3.4. Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	99
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
5. Zusammenfassung der Bewertung	101
Referenzen.....	103

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Supportive Studien zu Elosulfase alfa
- Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie MOR-004
- Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention
- Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation (Intent-to-treat (ITT)-Population)
- Tabelle 5: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 7: Zusätzlich vom pU durchgeführte Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Primäranalyse
- Tabelle 8: Verzerrungspotential der berücksichtigten Endpunkte in der MOR-004-Studie
- Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität
- Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 13: Allgemeine Angaben zu Patientenpopulation
- Tabelle 14: Dauer der Behandlung (Safety-Population)
- Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Änderung von Baseline zu Woche 24; deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte; ITT-Population)
- Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (mittlere absolute Änderung von Baseline zu Woche 24 aufgrund von LSM-Schätzwerten; ANCOVA Primäranalyse; ITT-Population)
- Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Responder-Analyse basierend auf den Delphi-Kriterien; ITT; observed cases; post-hoc-Analyse)
- Tabelle 18: Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (Gesamtpopulation; Post-hoc-Analyse)
- Tabelle 19: Ableitung des relativen Risikos aus dem Odds Ratio (weiße Population; post-hoc-Analyse)
- Tabelle 20: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (Änderung von Baseline bis Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik)
- Tabelle 21: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (mittlere Änderung der pro Minute erklommenen Stufen von Baseline bis Woche 24; ITT-Population; ANCOVA)
- Tabelle 22: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Baseline bis Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik)

- Tabelle 23: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Baseline bis Woche 24; ITT-Population; ANCOVA)
- Tabelle 24: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik; Post-hoc-Analyse)
- Tabelle 25: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24; eigene ergänzende Darstellung; ITT-Population)
- Tabelle 26: Ergebnisse für den Endpunkt Anthropometrie (Baseline bis Woche 24; ITT-Population, deskriptive Statistik)
- Tabelle 27: Ergebnisse für den Endpunkt Anthropometrie (Baseline bis Woche 24; ITT-Population; jugendliche Männer \leq 18 Jahre, jugendliche Frauen \leq 15 Jahre; ANCOVA)
- Tabelle 28: Ergebnisse für den Endpunkt respiratorische Funktion (Änderung, Baseline bis Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik)
- Tabelle 29: Ergebnisse für die Endpunkte MVV und FEV1 (mittleres Volumen der ausgeatmeten Luft in l/min während wiederholter maximaler respiratorischer Anstrengungen von Baseline bis Woche 24; ITT-Population; ANCOVA)
- Tabelle 30: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der gesamten UE und SUE (MedDRA-PT; Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)
- Tabelle 31: Ergebnisse für UE mit einer Inzidenz \geq 10 % in einer der beiden Gruppen (Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; PT; deskriptive Statistik)
- Tabelle 32: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen (Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)
- Tabelle 33: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von IAR (Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)
- Tabelle 34: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; deskriptive Statistik)
- Tabelle 35: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005); ITT-Population; ANCOVA; 48 Patienten für die vollständige Daten vorlagen)
- Tabelle 36: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; deskriptive Statistik)
- Tabelle 37: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005); ITT-Population; ANCOVA; 48 Patienten für die vollständige Daten vorlagen)

- Tabelle 38: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstumsrate (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und MOR-005 erster Teil); ITT-Population; ANCOVA; eingeschränkt auf Alter)
- Tabelle 39: Ergebnisse für den Endpunkt Stehhöhe (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und MOR-005 erster Teil); ITT-Population; ANCOVA; eingeschränkt auf Alter)
- Tabelle 40: Ergebnisse für den Endpunkt MVV bei der Qw-Qw-Gruppe (Prozentuale Veränderung nach Woche 24, 36 und 48 zu Baseline (MOR-004 und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; deskriptive Statistik)
- Tabelle 41: Ergebnisse für den Endpunkt MVV (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005); ITT-Population; ANCOVA)
- Tabelle 42: Ergebnisse für den Endpunkt MVV für die PBO-QW-Gruppe (Prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004-Studie und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population, deskriptive Analyse)
- Tabelle 43: Ergebnisse für den Endpunkt FEV1 (Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 24 und 48 (MOR-004-Studie und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; ANCOVA)
- Tabelle 44: Ergebnisse für den Endpunkt FEV1 (Prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004-Studie und MOR-005-Studie erster Teil); ITT-Population; deskriptive Analyse)
- Tabelle 45: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der UE und SUE zusammengefasst aus MOR-004 und Part 1 der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)
- Tabelle 46: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der IAR zusammengefasst aus MOR-004 und Part 1 der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)
- Tabelle 47: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der UE und SUE aus dem zweiten Teil der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)
- Tabelle 48: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz IAR aus dem zweiten Teil der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)
- Tabelle 49: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss der Studie-MOR-004

Abbildung 2: Änderung der Gehstrecke im 6MWT über die Zeit bis Woche 24 (ITT-Population)

Abbildung 3: Responderanalyse des 6MWT: KVF der Veränderung von Baseline bis Woche 24 (ITT-Population)

Abbildung 4: Responder-Analyse des 6MWT: KVF der Veränderung von Baseline bis Woche 24 (Weiße-Population)

Abbildung 5: Studiendesign der Studien MOR-004 und MOR-005

Abkürzungsverzeichnis

3/6/12-MWT	3/6/12-Minuten-Gehtest
3MSCT	3-Minuten Treppensteigen Test / 3-minute step climbing test
6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-min walk test)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARRB	Allergic Reaction Review Board
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the curve/Fläche unter der Kurve
BL	Baseline
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case Report Form
CTX1	type I collagen C-terminal crosslinked C-telopeptide
d	day(s) / Tag(e)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
EET	Enzymersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyme Replacement Therapy
FDA	Food and drug administration
FET	Forced Expiratory Time
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second
FIVC	Forced Inspiratory Vital Capacity
FVC	Forced Vital Capacity

GAGs	Glykosaminoglykane
GALNS	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HSCT	hämatopoetischen Stammzelltransplantation
i.v.	intravenös
IAR	Infusion-Associated Reaction
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
J	Jahre
KDF	Kumulative Distributionsfunktion
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KS	Keratansulfat
KVF	kumulative Verteilungsfunktion
LOVF	Last Observation Carried Forward
LSM	Least Squares Mean
MAR	Missing At Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID/MCID	Minimal important difference/Minimal clinical important difference
MorCAP	Morquio Clinical Assessment Program
MPS IVA	Mukopolysaccharidose Typ IVA
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVV	Maximum Voluntary Ventilation
MW	Mann-Whitney Effektgröße
n/N	Nummer/Anzahl
NaCl	Natriumchlorid

NNT	number needed to treat
OR	Odds Ratio
PIIANP	type IIA collagen N-propeptide
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol
PT(s)	Preferred Term(s)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qow	every other week
RCT	Randomized Controlled Trial
RFT	Respiratory Function Test
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UK	United Kingdom
uKS	urinäres Keratansulfat
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

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 Zusatznutzens 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 (VerfO) des G-BA 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 26. August 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 28. Mai 2014 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 1. September 2014 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 den anderen MPS-Typen findet beim Morbus Morquio die Speicherung ausschließlich in Bindegewebszellen statt. Dabei sind weder das Zentralnervensystem noch Leber und Milz betroffen (Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V., 2014).

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

Die Schwere dieser 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 (Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V., 2014). 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 Verbiegung der Wirbelsäule. Zu den typischen klinischen Manifestationen können u.a. eine Veränderung des Gesichtsausdrucks (Verbreiterung des Mundes, Vergrößerung des Unterkiefers und Abflachung des Nasenrückens), eine starke Verkürzung des Halses und Kleinwuchs (schwere Fälle erreichen nur eine Körpergröße von 90 bis 120 cm) gehören (Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen Schweiz, 2014; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2014).

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, die Behandlung 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.

Die Enzymersatztherapie (EET) mit Elosulfase alfa stellt laut Aussagen des pU eine gänzlich neue Behandlungsoption für Patienten mit MPS IVA dar, die darauf ausgelegt ist, 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 (HSCT) oder einer Knochenmarktransplantation zu behandeln, beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen und haben keine Verbesserung der biochemischen oder klinischen Krankheitsmanifestation gezeigt (EMA, 2014; Algahim, 2013; Giugliani, 2010).

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Elosulfase alfa (Vimizim®) 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 folgende Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: „Elosulfase alfa (Vimizim®) ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.“

Es enthält rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase (rh GALNS) als Wirkstoff und ist in der Dosierung von 2 mg/kg einmal pro Woche in Deutschland zugelassen.

Die Prävalenz wird aktuell auf 0,4 pro 100 000 Geburten in Europa geschätzt, wobei hier Patienten mit Morquio Syndrom Typ B (MPS IVB) mit eingeschlossen sind (orphanet, 2014).

2.2. Zulassungsbegründende Studien

Pivotalstudie

- 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).* Die MOR-004-Studie 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.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 der Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich oder jede zweite Woche (alternierend mit Placebo, jeweils verdünnt in 0,9 % NaCl) oder Placebo einmal wöchentlich randomisiert.

Supportive Studien

- Neben der für die Nutzenbewertung relevanten pivotalen MOR-004-Studie, liegen noch Daten aus sechs weiteren, zum größten Teil noch laufenden, Studien mit Elosulfase alfa vor. Eine tabellarische Übersicht der wichtigsten Studiencharakteristika dieser unterstützenden Studien findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Supportive Studien zu Elosulfase alfa

Studie	Studiendesign	Primärer Endpunkt (EP)	Dosierung	Anzahl Patienten	Studienpopulation	Dauer	Studienbeginn	Status
MOR-001 (MorCAP)	Verlaufsstudie	Ausdauer und respiratorische Funktion; Charakterisierung der Symptome/ biochemische Abnormitäten	n/z	325	MPS IVA	bis zu 10 Jahre	Oktober 2008	Laufend
MOR-002	Multizentrische, offene, Phase I/II, Dosis-Eskalations-Studie	Sicherheit der wöchentlichen Infusion bei ansteigender Dosierung	Woche 1-12: 0,1 mg/kg/1x Woche; Woche 13-24: 1,0 mg/kg/wöchentlich; Woche 25-36: 2,0 mg/kg wöchentlich; Optionale Weiterführung: 1,0 mg/kg wöchentlich für zusätzliche 36-48 Wochen	20	MPS IVA; Alter 5-18 Jahre	Dosis-Eskalation: 36 Wochen optionale Weiterführung: 36-48 Wochen; Gesamtdauer: 72-84 Wochen	April 2009	Abgeschlossen (Februar 2011)
MOR-100	Multizentrische, offene, Extensionsstudie	Langzeitsicherheit/ Wirksamkeit bei Patienten der MOR-002-Studie	Elosulfase alfa; 2,0 mg/kg/wöchentlich	17 (derzeit)	MPS IVA; Patienten aus der Studie MOR-002 (erfolgreich durchlaufen)	Bis zu 240 Wochen	November 2010	Laufend (November 2015)

Studie	Studiendesign	Primärer Endpunkt (EP)	Dosierung	Anzahl Patienten	Studienpopulation	Dauer	Studienbeginn	Status
MOR-005	Multizentrische, multinationale, doppelblinde, Phase III, Erweiterungsstudie mit zusätzlich offener Phase	Langzeitsicherheit/ Wirksamkeit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich und jede zweite Woche	<u>Doppelblinde Phase:</u> Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich und jede zweite Woche <u>offene Phase:</u> 2,0 mg/kg/wöchentlich basierend auf den finalen Analyseergebnissen des primären EP und Sicherheit der MOR-004-Studie	173 (derzeit)	MPS IVA; MOR-004-Patienten (erfolgreich abgeschlossen)	Bis zu 240 Wochen	Juli 2011	Laufend; (März 2017)
MOR-006	Multinationale, offene, Phase-II-Studie	Sicherheit/ Wirksamkeit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich	20 (geplant); 2 eingeschlossen (14. September 2012)	MPS IVA; Alter ≥ 5 Jahre und schwer eingeschränktes Gehvermögen (Unfähigkeit ≥ 30 m in 6 MWT)	48 Wochen	August 2012	Laufend; (Mai 2014)

Studie	Studiendesign	Primärer Endpunkt (EP)	Dosierung	Anzahl Patienten	Studienpopulation	Dauer	Studienbeginn	Status
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	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich	15 (derzeit); 8 Patienten ≥ 3 und < 5 Jahre)	MPS IVA < 5 Jahre	Primäre Behandlung: 52 Wochen; Gesamtlaufzeit der Studie inkl. Erweiterungsphase: bis zu 209 Wochen	Oktober 2011	Laufend; (Juni 2016)
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	Elosulfase alfa 2,0 und 4,0 mg/kg wöchentlich	25 (derzeit)	MPS IVA; Alter ≥ 7 Jahre und fähig mind. 200 m zu laufen im 6 MWT	Primäre Behandlung: 27 Wochen Erweiterungsphase: bis zu 157 Wochen	April 2012	Laufend (September 2015)

Abkürzungen: n/z: nicht zutreffend; MPS IVA: Mukopolysaccharidose IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA); 6MWT: 6-Minuten-Gehtest

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
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2014)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der pivotalen Studie MOR-004
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Verlängerungsstudie MOR-005 (derzeit noch laufende Studie; als unterstützend mit aufgeführt)

2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa basieren auf der Zulassungsstudie MOR-004. Darüber hinaus werden, sofern vorhanden, Zwischenergebnisse der derzeit laufenden Verlängerungsstudie (MOR-005) in einem separaten Abschnitt dargestellt.

Die Studie MOR-004 wird in Tabelle 2 charakterisiert. Der Patientenfluss wird in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie MOR-004

Charakteristikum	Beschreibung
Design	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational, Phase III
Population	Patienten mit einer klinischen Diagnose MPS IVA auf Basis der klinischen Zeichen und Symptome und dokumentierte reduzierte Fibroblasten- oder Leukozyten-GALNS, ≥ 5 Jahre; Gehstrecke im 6-Minuten-Gehstest (6MWT) ≥ 30 und < 325 m
Interventionen und Zahl der Patienten	Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche i.v. (n=58) Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/alternierend mit Placebo jede zweite Woche (n=59) Placebo (n=59)
Ort und Zeitraum der Durchführung	33 Studienzentren in 17 Ländern (Argentinien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Katar, Kolumbien, Niederlande, Portugal, Saudi-Arabien, Südkorea, Taiwan, UK, USA) Bis zu 3 Wochen Screening, 24 Wochen Doppelblindphase 1. Februar 2011 – 16. Juli 2012
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte	Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (entsprechend ATS-Richtlinie)

Charakteristikum	Beschreibung
und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des 3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) (Stufen/min, supportiv: Zahl der erklommenen Stufen) vom Ausgangswert bis Woche 24 • Keratansulfat (KS)-Spiegel im Urin (normalisiert auf Kreatinin), jeweils Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 <p>Supportive Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationsendpunkt aus 6MWT, 3MSCT und Maximum Voluntary Ventilation (MVV), jeweils Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 <p>Tertiäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik (PK)-Parameter von Elosulfase alfa in einer Subgruppe von Patienten • Respiratorische Funktion (FET, FEV1, FIVC, FVC, MVV, entsprechend der American Thoracic Society (ATS)-Richtlinie) • Biochemische Inflammationsmarker (TNFα) und Marker des Knochen- und Knorpel-metabolismus (CTX1 und PIIANP) • Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) • Anthropometrische Messungen (Körperlänge, Stehgröße, Größe im Sitzen, Gewicht, z-Werte der Stehgröße und Wachstumsrate) • Röntgenbilder der unteren Extremitäten • Hörvermögen gemessen mittels Audiometrie (3 Zentren)¹⁾ • Echokardiogramm¹⁾ • Hornhauttrübung evaluiert mittels klinischer Untersuchung¹⁾ <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereigniss (UE) UE von besonderem Interesse (vorab definiert): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensitivitätsreaktionen ○ Infusionsreaktionen mit der Infusion assoziiert (IAR) • klinische Routine-Labortests (Serumchemie, Hämatologie und Urinanalyse) • Vitalzeichen • Echokardiogramme²⁾ • Elektrokardiogramme (EKG) • Körperliche Untersuchung einschließlich neurologischer Status • Begleitmedikationen • Immunogenitätstests <p>Jeweils Änderung vom Ausgangswert bis Woche 24</p>
Subgruppenanalysen	<p>Folgende Subgruppen wurden hinsichtlich des 6 MWT, 3MSCT, des normalisierten KS im Urin sowie des MVV im statistischen Analyseplan a priori festgelegt und analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 MWT (≤ 200m und < 200m, Baseline) • Altersgruppe bei der Baseline-Visite (5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Ethnizität: weiß/nicht weiß • Region: Nordamerika (Kanada, USA), Europa (Dänemark, Frankreich, Deutschland, UK, Italien, Niederlande, Portugal) und Andere (Brasilien, Kolumbien, Japan, Korea, Katar, Saudi-Arabien, Taiwan)

Charakteristikum	Beschreibung
Ein-/ Ausschluss- kriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 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 • Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder im Fall jüngerer Patienten (< 18 oder < 16 Jahre je nach Region) des legal autorisierten Stellvertreters • Mittlerer Screening-6MWT zwischen \geq 30 m und \leq 325 m • Akzeptable Methode der Empfängnisverhütung bei sexuell aktiven Patienten • Negativer Schwangerschaftstest bei der Screening-Untersuchung und Bereitschaft zu weiteren Schwangerschaftstests während der Studie <p>Ausschlusskriterien</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 Behandlung • Schwangere oder stillende Mütter (Screening) oder Patientinnen, die planen, während der Studie schwanger zu werden • Anwendung eines in der Erprobung befindlichen Produkts oder Medizinprodukts innerhalb von 30 d vor der Screening-Untersuchung oder Notwendigkeit eines investigativen Stoffes jeder Art vor Abschluss aller geplanten Studierhebungen • Begleiterkrankungen oder bedingungen einschließlich aber nicht begrenzt auf Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere kardiale Erkrankungen, die mit der Teilnahme an der Studie oder der Sicherheit aus Sicht des Prüfarztes interferieren könnten • Jedweder Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes den Patienten einem höheren Risiko schlechter Compliance oder eines vorzeitigen Abbruchs der Studie aussetzt

¹⁾ Die audiometrischen Untersuchungen, EKGs und Untersuchungen zur Hornhauttrübung wurden in Amendement 1 (vor Studienbeginn) ergänzt.

²⁾ Im Studienprotokoll wurde nicht festgelegt, wer die Echokardiogramme auswerten sollte. Entsprechend des SAP sollten die Echokardiogramme lokal und zentral ausgewertet werden, wobei die unabhängige zentrale Auswertung Priorität hatte. Da diese Entscheidung nach Einschluss einiger Patienten getroffen wurde, lagen für diese Patienten keine standardisierten Auswertungen vor.

Abkürzungen: MPS IVA: Mukopolysaccharidose IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA); GALNS: N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase; FET: Forced Expiratory Time; FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 Second; FIVC: Forced Inspiratory Vital Capacity; FVC: Forced Vital Capacity; MVV: Maximum Voluntary Ventilation; TNF α : Tumornekrosefaktor alpha; CTX1: type I collagen C-terminal crosslinked C-telopeptide; PIIANP: type IIA collagen N-propeptide; EKG: Elektrokardiogramm; MPS HAQ: Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; UE: unerwünschtes Ereignis

Bei der in Tabelle 2 dargestellten MOR-004-Studie, handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit gesicherter MPS IVA im Alter von fünf Jahren und älter mit einer Gehstrecke zwischen 30 und 325 m untersucht. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Behandlungsarme Placebo oder Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/einmal pro Woche sowie jede zweite Woche

zugeteilt (siehe Tabelle 3). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach 6MWT-Kategorien (≤ 200 m und > 200 m bei der Screening-Untersuchung) und nach Altersgruppen (5-11, 12-18 und ≥ 19 Jahre).

Das primäre Studienziel war, den Effekt von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich im 6MWT im Vergleich zu Placebo zu prüfen. Sekundäre Endpunkte waren die Ausdauer im 3MSCT (Stufen/min) und die normalisierte KS-Ausscheidung im Urin. Die Sicherheitsparameter wurden als alle UE, Standard-Labortests, Vitalzeichen, physische Untersuchungen, EKGs und Immunogenitätstest (zur Detektion spezifischer Antikörper im Zusammenhang mit der Intervention) erfasst. Zudem wurden Hypersensitivitäts- und Infusionsreaktionen, die mit der Infusion assoziiert (IAR; UE während und innerhalb eines Tages nach der Infusion unabhängig vom Kausalzusammenhang) und die nicht auf allergische Reaktionen beschränkt waren, als UE von besonderem Interesse vordefiniert.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
<p>Intervention 1: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich verdünnt in 0,9 % NaCl (\leq ml) i.v. Infusion über etwa 4 Stunden (abhängig vom Verdünnungsvolumen)¹⁾ im Abstand von mind. 4 d (7+/-3 d)</p> <p>Intervention 2: Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/jede zweite Woche verdünnt in 0,9 % NaCl alternierend mit Placebo, analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich</p>	<p>Intervention: Placebo-Lösung einmal pro Woche (Vehikel verdünnt in 0,9 % NaCl), analog Elosulfase alfa 2,0 mg/kg wöchentlich</p>
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminika (bevorzugt nicht sedierend) mussten vor jeder Infusion (ca. 30-60 Minuten vor der Behandlung) verabreicht werden. • Abhängig von den Risikofaktoren (z.B. bekannte IAR oder Allergien) konnten zusätzliche Medikamente wie H2-Rezeptorantagonisten, Montelukast-Natrium oder Steroide vor den Infusionen gegeben werden. • Die Gabe von Antipyretika vor den Infusionen lag im Ermessen des behandelnden Arztes • Die topische Anwendung von Lokalanästhetikum Creme oder äquivalenten Substanzen war, zur Schmerzlinderung beim Anlegen eines intravenösen (i.v.) Zugangs, erlaubt. <p>Unerlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutzung von Prüfpräparaten oder einem Medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Notwendigkeit eines Prüfungspräparates vor Abschluss aller geplanten Studienbewertungen 	

¹⁾ Die Infusion wurde mit niedriger Geschwindigkeit begonnen und die Infusionsgeschwindigkeit graduell alle 15 min. bis zur maximalen Infusionsgeschwindigkeit gesteigert. Damit soll das Risiko von Infusionsreaktionen möglichst gering gehalten werden. Nach Verdünnung in 100 ml Kochsalzlösung betrug die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h und wurde alle 15 min. um 5 ml/h bis zum Maximum von 36 ml/h gesteigert. Die anfängliche Infusionsrate betrug 6 ml/h nach Verdünnung in 250 ml Kochsalzlösung und wurde alle 15 min um 12 ml/h auf den Maximalwert von 72 ml/h gesteigert. Das Infusionsschema konnte modifiziert werden (z.B. längere Infusion), um das Risiko von Infusionsreaktionen bei einzelnen Patienten zu minimieren.

Abkürzungen: d: days; i.v.: intravenös; NaCl: Natriumchlorid; IAR: Infusion-Associated Reaction

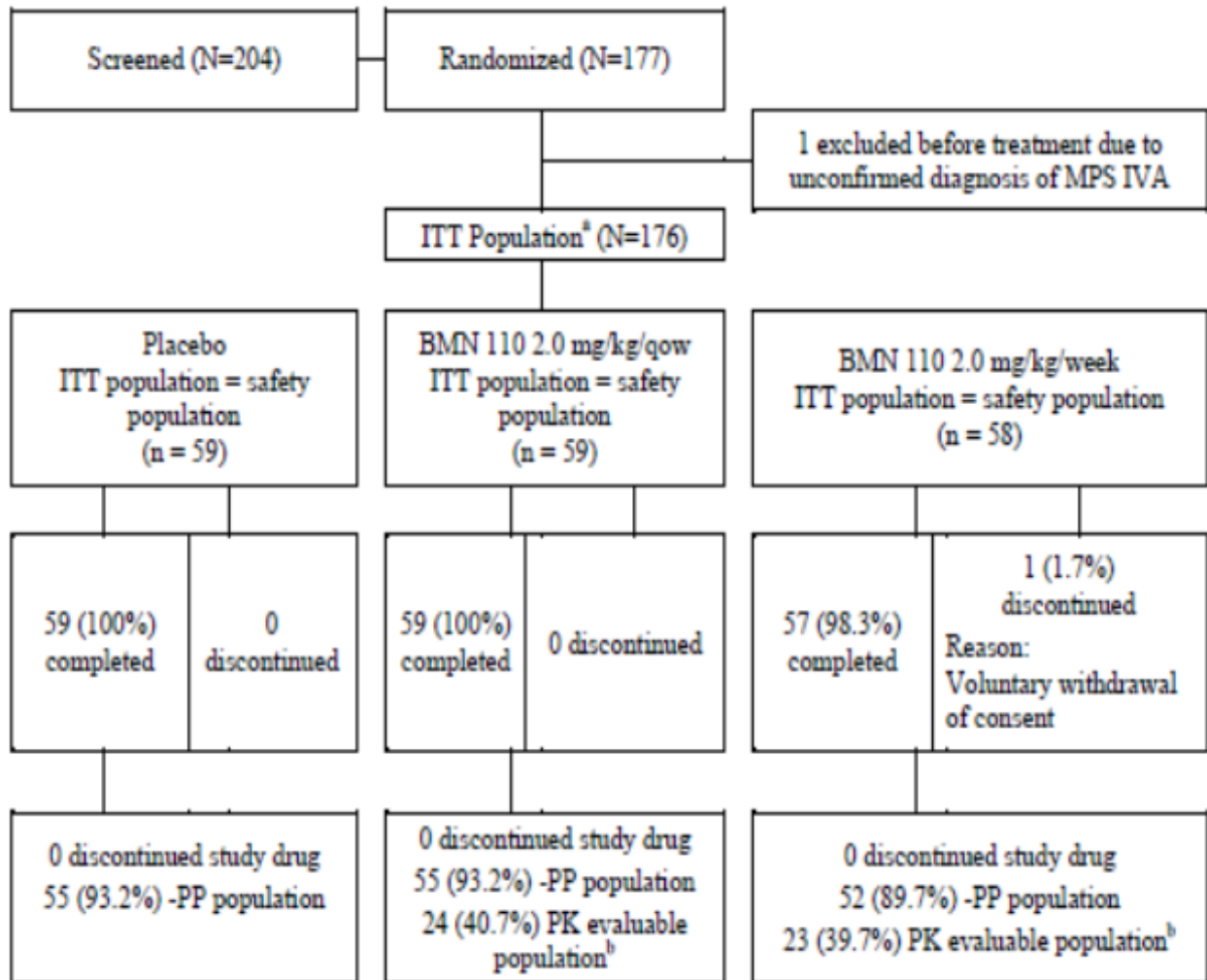


Abbildung 1: Patientenfluss der Studie-MOR-004

Proben zur Bestimmung der PK-Parameter wurden bei einer Subgruppe von 65 Patienten in ausgewählten Zentren entnommen.

^a ITT-Population ohne bedeutende Protokollverletzungen (ein Patient der Placebogruppe, der nicht behandelt worden war, da die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte, wurde aus allen Analysen ausgeschlossen)

^b PK-Parameter waren bei den Placebo-Patienten nicht bestimmbar. Bei einem Patienten der BMN 110-Gruppe (2,0 mg/kg/Woche) wurde nur eine Blutprobe vor der Infusion in Woche 0 entnommen und die PK-Parameter konnten nicht bestimmt werden.

Abkürzungen: qow= jede zweite Woche; PP = Per Protokoll; ITT = Intention-to-Treat

Bei dem Einschluss des dritten Behandlungsarms (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg jede 2. Woche) handelt es sich um eine Änderung der Methodik vor Studienbeginn im Amendement 1 des Studienprotokolls (4. Oktober 2010). Begründungen für diese Änderung waren ein möglicherweise besseres Sicherheitsprofil und die damit verbundene höhere Akzeptanz inkl. einer möglichen höheren Compliance.

Da lediglich die Dosierung 2,0 mg/kg/einmal wöchentlich der deutschen Zulassung von Elosulfase alfa entspricht, nicht aber die Gabe jeder zweiten Woche, werden im Folgenden nur die Ergebnisse von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/einmal pro Woche dargestellt. Es wird auf die Bezeichnung der Dosierungsangabe „2,0 mg/kg/einmal pro Woche“ verzichtet; alle Angaben beziehen sich aber ausschließlich auf die 2,0 mg/kg/einmal pro Woche.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation (Intent-to-treat (ITT)-Population)

MOR-004	Elosulfase alfa, n=58 ¹⁾	Placebo, n=59 ¹⁾
Alter in Jahren n Mittelwert (SD) / Median Min; Max	58 13,1 (8,1) / 11,1 5; 42	59 15 (11,3) / 11,9 5; 57
Zeit seit MPS IVA-Diagnose (Jahre) n Mittelwert (SD) Min; Max	58 6,5 (6,3) 0; 26	59 8,7 (9,6) 0; 38
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose MPS IVA (Jahre) n Mittelwert (SD) Min; Max	58 6,6 (7,1) 0; 37	59 6,4 (6,4) 1; 31
Altersgruppen in Jahren n (%)²⁾ 5-11 Jahre 12-18 Jahre ≥ 19 Jahre	32 (55,2) 16 (27,6) 10 (17,2)	30 (50,8) 15 (25,4) 14 (23,7)
Geschlecht (w/m) n (%)	w: 32 (55,2) m: 26 (44,8)	w: 32 (54,2) m: 27 (45,8)
Ethnizität n (%) Asiatisch Schwarz, Afroamerikaner Kaukasier/weiß ○ davon hispanischer Abstammung/Latino Andere	14(24,1) 2 (3,4) 36 (62,1) 9 (15,5) 6 (10,3)	11 (18,6) 0 (0) 44 (74,6) 13 (22) 3 (6,8)
6MWT-Gehstrecke (in Metern) n Mittelwert (SD) /Median	58 203,9 (76,3) / 216,5	59 211,9 (69,9) / 228,9
Stratifizierte 6 MWT Gehstrecke in Metern n (%)²⁾ ≤ 200m > 200m	23 (39,7) 35 (60,3)	23 (39) 36 (61)
Benutzung einer Gehhilfe während des 6MWT n (%)³⁾	9 (15,5)	11 (18,6)
MPS HAQ (Benutzung Rollstuhl oder Gehhilfen zu Beginn der Studie) Rollstuhl n (%) • Ja • Nein Gehhilfen n (%) • Ja • Nein	30 (51,7) 27 (46,6) 17 (29,3) 39 (67,2)	22 (37,3) 35 (59,3) 18 (30,5) 38 (64,4)

MOR-004	Elosulfase alfa, n=58 ¹⁾	Placebo, n=59 ¹⁾
3MSCT (Stufen/min)		
n	58	59
Mittelwert (SD) / Median	29,6 (16,4) / 30,5	30 (14,1) / 30,8
Normalisiertes uKS (µg/ml)⁴⁾		
n	58	58
Mittelwert (SD) / Median	26,9 (14,1) / 24,1	25,7 (15,1) / 26,7
% Prämedikation vor den Infusionen (> 5 % der Patienten)		
Gesamt	57 (98,3)	59 (100)
Anilide	33 (56,9)	27 (45,8)
andere Antihistamine zur system. Anwendung	28 (48,3)	28 (47,5)
Glukokortikoide	21 (36,2)	7 (11,9)
H2-Rezeptorantagonisten	14 (24,1)	4 (6,8)
Piperazinderivate	14 (24,1)	16 (27,1)
Aminoalkylether	13 (22,4)	6 (10,2)
Substituierte Alkylamine	9 (15,5)	6 (10,2)
Diphenylmethanderivate	5 (8,6)	3 (5,1)
Amide	3 (5,2)	0 (0)
Propionsäurederivative	3 (5,2)	2 (3,4)
Begleitmedikationen (> 30 % in einer der Gruppen)		
Anilide	48 (82,8)	42 (71,2)
andere Antihistaminika zur system. Anwendung:	29 (50,0)	30 (50,8)
Glucokorticoide	23 (39,7)	19 (32,2)
Propionsäurederivative	21 (36,2)	22 (37,3)
Aminoalkylether	19 (32,8)	8 (13,6)
Piperazinderivative	14 (24,1)	17 (28,8)

¹⁾ Elosulfase alfa 2,0 mg/kg KG/Woche: ursprünglich n = 59, n = 1 Patientin (1,7 %) widerrief die Einwilligungserklärung, da die Patientin sich außerstande fühlte, sich an das einmal wöchentliche Infusionsregime zu halten / Placebo: ursprünglich n = 60, n = 1 Patient (1,7%) erhielt keine Infusion, da die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte (protokollgemäß aus der ITT-Population ausgeschlossen).

²⁾ Hierbei handelt es sich um zusätzliche Stratifizierungsfaktoren, die aufgrund einer Änderung vor Studienbeginn im Amendement 1 des Studienprotokolls/SAP am 4.10.2010 definiert wurden.

³⁾ z.B. Stützapparat, Lagerungsohese oder Schienen; Krücken; Gehstock; Rollator.

⁴⁾ Wie folgt berechnet: urinäres Keratinsulfat / Kreatinin im Urin.

Abkürzungen: ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten (Definition laut statistischem Analyseplan (SAP)); n: Anzahl; Min; Max: Minimum; Maximum; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; MPS HAQ: Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; SD: Standard Abweichung; 3MSCT: 3-minute step climbing test; uKS: urinäres Keratinsulfat

Die demografischen und Baseline-Charakteristika des Elosulfase alfa- und Placebo-Arms unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander. Die Patientengruppen waren hinsichtlich des Alters (5-57 Jahre) (inkl. dem Alter bei MPS IVA-Diagnosestellung (ca. 6 Jahre)), der Verteilung der Altersgruppen (Hälfte der Patienten zwischen 5-11 Jahre), der Zeit seit Diagnosestellung (zwischen 6-8 Jahren) und der Geschlechtsverteilung zu Beginn der Studie vergleichbar. Die meisten Patienten waren weiß und nicht-hispanischer Abstammung bzw. Latinos. Dabei zeigte sich ein etwas höherer Anteil an weißen Patienten in der Placebogruppe (74,6 % vs. 62,1 %), während Patienten einer nicht-hispanischen Abstammung bzw. Latinos vermehrt im Interventionsarm vertreten waren (84,5 % vs. 78 %). Die 6-Minuten-Gehstrecke

zu Beginn der Studie unterschied sich zwischen den Gruppen nicht bedeutsam, jedoch zeigte sich ein leichter Vorteil zugunsten der Placebogruppe (siehe Tabelle 4). Zudem lag der Anteil Patienten, die zu Beginn der Studie im 6MWT eine Gehilfe benötigten, in der Placebogruppe geringfügig höher (18,6 % vs. 15,5 %). Auf Basis des Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) (Subscore zur Mobilität) zeigt sich, dass die Patienten in der Elosulfase alfa wöchentlich Gruppe, in ihrer Mobilität mehr eingeschränkt waren als die Patienten in der Placebogruppe. Es gaben zum Ausgangspunkt deutlich mehr Patienten oder deren Betreuer aus der Interventionsgruppe an, dass sie einen Rollstuhl benutzen (51,7 % vs. 37,3 %). Der Anteil der Patienten/Betreuer, die zu Beginn der Studie angaben eine Gehilfe zu benötigen (MPS HAQ), war hingegen zwischen den beiden Armen vergleichbar (30,5 % vs. 29,3 %). Die Ergebnisse des 3MSCT sowie des uKS waren zwischen den Behandlungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich. Basierend auf den Angaben des pU, waren die häufigsten Prämedikationen vor der Verabreichung der Prüf- bzw. Placeboinfusion (> 30 % in einer der Gruppen) Anilide, andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Glukokortikoide, Propionsäurederivative, Aminoalkylether und Piperazinderivative. Der Anteil der Patienten, lag bei allen Vorabtherapien, bis auf die Einnahme von Piperazinderivaten in der Elosulfase alfa-Gruppe höher, verglichen mit dem Placeboarm, wobei in beiden Gruppen nahezu alle Patienten mindestens eine Prämedikation erhielten (siehe Tabelle 4).

Die häufigsten Begleitmedikationen (> 30 % in einer der Gruppen) waren Anilide, andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Glukokortikoide, Propionsäurederivative, Aminoalkylether und Piperazinderivative (siehe Tabelle 4). Nach Angaben des Herstellers, war der Anteil der Patienten, welche Aminoalkylether (13,6 % vs. 32,8 %) und H₂-Rezeptorantagonisten (6,8 % vs. 29,3 %) als Begleitmedikation einnahmen in der Placebogruppe niedriger als in der Elosulfase alfa-Gruppe. Demgegenüber wandten mehr Patienten der Placebogruppe Amide (15,3 % vs. 8,6 %) und Benzodiazepine (15,3 % vs. 6,9 %) als Begleitmedikation an.

2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elosulfase alfa hat der pU die Kategorien Morbidität sowie Nebenwirkungen herangezogen. Hinsichtlich der Lebensqualität liegen keine Daten vor. Bezüglich der Kategorie Mortalität wird erläutert, dass diese derzeit aufgrund der 24-wöchigen Studiendauer und der Seltenheit der Erkrankung in der durchgeführten placebokontrollierten klinischen MOR-004-Studie nicht evaluiert werden könnte und gesicherte Aussagen zur Mortalität erst in Jahren bzw. Jahrzehnten zu erwarten sind.

In der Nutzenbewertung wurden folgende Endpunkte vom pU als patientenrelevant eingestuft: Gehstrecke im 6MWT (inklusive Responderanalysen), Ausdauer im 3MSCT, respiratorische Funktion, Verrichtung von Alltagsaktivitäten (MPS HAQ), Anthropometrie, nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende UE inkl. Überempfindlichkeits- und IAR (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und unerwünschte Ereignisse

Endpunkt
Morbidität
Veränderung der Gehstrecke im 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (entsprechend der ATS-Richtlinie)
Veränderung des 3MSCT (Stufen/min)
Respiratorische Funktion (FEV1, MVV, entsprechend der ATS-Richtlinie) ¹⁾
Normalisiertes KS im Urin (uKS)
MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) ²⁾
Anthropometrische Maße (Stehhöhe, Sitzhöhe, Körperlänge, Gewicht, z-Werte und Wachstumsrate)
Unerwünschte Ereignisse
Nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende UE

¹⁾ Der pU hat zusätzlich noch folgende Parameter erhoben: FET, FIVC und FVC.

²⁾ MPS HAQ wird in der Nutzenbewertung als Surrogat für die Morbidität (Krankheitslast) eingestuft. Die entsprechende Begründung ist in Kapitel 2.4.3 aufgeführt.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest, ATS: American Thoracic Society; 3MSCT: 3-minute step climbing test; FET: Forced Expiratory Time; FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 Second; FIVC: Forced Inspiratory Vital Capacity; FVC: Forced Vital Capacity; MVV: Maximum Voluntary Ventilation; KS: Keratansulfat; MPS HAQ: Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire UE: unerwünschtes Ereignis

In Tabelle 6 werden alle in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte dargestellt. Eine Auflistung aller vom pU als patientenrelevant aufgelisteten Endpunkte ist der Tabelle 5 zu entnehmen. Eine Charakterisierung der Endpunkte und Einschätzung der Validität und Patientenrelevanz ist in den Tabellen 8-11 zu finden. Zusätzlich werden in diesen Tabellen die Parameter Hörvermögen (gemessen mittels Audiometrie) und Überempfindlichkeitsreaktionen und IAR dargestellt. Die audiometrischen Untersuchungen wurden in Amendement 1 (vor Studienbeginn) als tertiärer Endpunkt ergänzt und der Endpunktkategorie Morbidität zugeord-

net. Die Parameter Überempfindlichkeitsreaktionen und IAR stellen einen zusätzlichen Sicherheitsendpunkt dar.

Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt
Morbidität
Veränderung der Gehstrecke im 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (entsprechend ATS-Richtlinie)
Veränderung des 3MSCT (Stufen/min, supportiv: Zahl der erklommenen Stufen)
MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) ¹⁾
Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Sitzhöhe, Körperlänge, Gewicht, z-Werte und Wachstumsrate)
Respiratorische Funktion (FEV1, MVV, entsprechend der ATS-Richtlinie) ²⁾
Unerwünschte Ereignisse
Nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende UE
Überempfindlichkeits- und IAR

¹⁾ MPS HAQ wird in der Nutzenbewertung als Surrogat für die Morbidität (Krankheitslast) eingestuft.

²⁾ Der pU hat zusätzlich noch folgende Parameter erhoben, welche in der Bewertung nicht berücksichtigt wurden: FET, FIVC und FVC.

2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der MOR-004-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem von einem unabhängigen Dienstleister mithilfe von Interactive Voice Response oder Interactive Web Response. Das Randomisierungsschema wurde durch einen unabhängigen Drittanbieter erstellt, sodass die Patienten, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Mitarbeiter des Sponsors verblindet waren. Ein interner, nicht verblindeter Mitarbeiter des Sponsors, der an der Studie nicht direkt beteiligt war, überprüfte vor der ersten Dosierung die Gruppenzuteilung, um sicher zu stellen, dass alle Patienten die zugeteilte Behandlung erhielten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach 6MWT-Kategorien (≤ 200 m und > 200 m bei der Screening-Untersuchung) und Altersgruppen (5-11, 12-18 und ≥ 19 Jahre). Die Prüfpräparate von Elosulfase alfa und Placebo waren nicht unterscheidbar. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal waren verblindet und hatten bis zur finalen Auswertung der Studie keine Kenntnis der Gruppenzuteilung. Im Falle eines schweren oder lebensbedrohlichen UEs konnte die Verblindung des Prüfarztes nach formaler, schriftlicher Genehmigung durch einen Monitor des Sponsors gebrochen werden, was in der Studie allerdings nicht vorgekommen ist.

Unter der Annahme einer üblichen SD der Laufstrecke im 6MWT von 65 m bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 schätze der pU, dass etwa 162 Patienten (54 Patienten pro Gruppe) ausreichen, um einen Unterschied von 40 m der mittleren Gehstrecke im 6MWT bei einer Teststärke von > 90 % nachweisen zu können. Verglichen mit der SD in einer

ähnlichen Population in einer früheren Studie (45-61 m in Woche 24-48) wurde die SD von 65 m vom pU als konservativ eingestuft.

In die Primäranalyse der Studie wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Infusion der Prüfpräparate erhalten hatten, einbezogen (ITT-Population). Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurden die Ausdauertests zweimal an verschiedenen Tagen ausgeführt. Für die Bewertung des primären Endpunktes (6MWT) wurde jeweils der Mittelwert beider Tests pro Erhebungszeitpunkt einbezogen oder eines Einzeltests, wenn nur ein Testergebnis vorlag. Die Änderung der Gehstrecke (in Metern) im 6MWT in Woche 24 verglichen mit Baseline wurde mittels ANCOVA mit den Faktoren Behandlung, Altersklasse (5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre) und 6MWT-Kategorien bei der Baseline-Visite (≤ 200 m und > 200 m) analysiert (primäre Analyse). Zusätzlich zur Primäranalyse wurde unterstützend ein longitudinales ANCOVA-Modell mit Messwiederholung verwendet. Die Analyse entsprach der primären Analyse mit einer Ausnahme, dass fehlende Werte von Patienten, die während der Studie verstarben oder die physisch nicht in der Lage waren an dem Test teilzunehmen, nicht ersetzt wurden. Um einen Typ-I-Fehler von 0,05 einzuhalten, wurde die Multiplizität nach Hochberg adjustiert. Ein positives Ergebnis der Studie war im Studienbericht so definiert, dass sich bei dem Vergleich beider Elosulfase alfa-Dosisgruppen mit Placebo (hier nicht relevant) ein p-Wert von 0,05 oder bei dem Vergleich einer der Elosulfase alfa-Dosisgruppen mit Placebo ein p-Wert von 0,025 ergeben musste (t-Test im ANCOVA-Modell).

Bei Patienten, die gestorben waren oder aus körperlichen Gründen unfähig waren an den Ausdauertests (6MWT und 3MSCT) teilzunehmen, wurde für fehlende Werte ein Score von 0 eingegeben. Bei den anderen Patienten, bei denen das Ergebnis von nur einer der beiden geplanten Messungen der Ausdauertests pro Untersuchungszeitpunkt vorlag, wurde der Einzelscore eingegeben, um die zweite fehlende Messung zu ersetzen. Hinsichtlich der respiratorischen Funktion wurde bei Patienten, die gestorben waren oder körperlich unfähig waren an den Tests teilzunehmen, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit und der Studienwoche, der schlechteste im Datensatz vorhandene Wert für fehlende Werte eingesetzt. Für aus anderen Gründen fehlende Werte (nicht Tod und nicht körperliches Unvermögen) wurde in der primären Analyse des 6MWT, 3MSCT, des normalisierten KS im Urin und der respiratorischen Parameter multiple Imputation eingesetzt, unter der Annahme, dass nur wenige Werte fehlen und die Werte zufällig verteilt fehlen (MAR, missing at random). Folgende kontinuierliche Variablen wurden berücksichtigt:

- 6MWT: Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0, 12 und 24;
- 3MSCT: Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0 und 3MSCT in Woche 0, 12 und 24;
- KS im Urin: Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0 und KS im Urin in Woche 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24
- Respiratorische Funktionstests (RFT): Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0 und RFT in Woche 0 und 24

Für die Analyse wurde das Programm SAS PROC MI eingesetzt. Die Imputationen wurden für jede Behandlungsgruppe separat unter Verwendung des randomisiert ausgewählten „seed“ 38867 ausgeführt. Für sekundäre und andere Zielparameter wurde der jeweilige Baseline-

Wert als zusätzliche Kovariate in das ANCOVA-Modell eingeschlossen. Die Auswertung tertiärer Zielparameter erfolgte anhand einer deskriptiven Statistik. Darüber hinaus wurden Responderanalysen als unterstützende Analysemethoden verwendet.

Um die Robustheit der Primäranalyse zu bestätigen, wurden zudem verschiedene Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte 6MWT, 3MSC, uKS und MVV durchgeführt, welche vorab im SAP spezifiziert waren (siehe Tabelle 7). Die Sensitivitätsanalysen des 3MSCT, des normalisierten KS im Urin und MVV entsprachen denjenigen des 6MWT, mit Ausnahme einer zusätzlichen Kovariate des jeweiligen Ausgangswerts. Darüber hinaus wurde der Parameter MVV nicht mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung ausgewertet und für diesen Parameter keine LOCF-Imputation eingesetzt, da nach Angaben des Herstellers nach der Baseline-Visite bis Woche 24 keine weiteren Werte erhoben wurden. In das primäre ANCOVA-Modell zur Analyse der Heterogenität des Behandlungseffekts wurde ein zusätzlicher Interaktions-Term eingegeben (Behandlung – Baseline 3MSCT, Behandlung – Baseline normalisiertes uKS bzw. Behandlung – Baseline MVV).

Tabelle 7: Zusätzlich vom pU durchgeführte Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Primäranalyse

Sensitivitätsanalysen
<u>Auswertung der Einzeltests:</u> Hier wurden die Tests separat mittels des primären ANCOVA-Modells analysiert (1. bzw. 2. Test). Zusätzlich wurde das individuell bessere Testergebnis der beiden Tests in das ANCOVA-Modell eingegeben.
<u>Placebo-Mittelwert:</u> Hier wurden fehlende Werte durch den mittleren Wert unter Placebo ersetzt (modifiziertes Worst-Case-Szenario). Eine Worst-Case-Imputation wurde als nicht angemessen erachtet, da angenommen wurde, dass die Mehrzahl der fehlenden Daten zufällig verteilt ist (z.B. aufgrund von Entwicklungsdefiziten).
<u>LOCF (last observed value carried forward):</u> Zusätzlich wurde die LOCF-Imputation für fehlende Werte eingesetzt, bei der fehlende Werte nach der Baseline-Visite durch den vorherigen Wert (post-Baseline) ersetzt wurden. Die Ausgangswerte wurden dabei nicht als Ersatz für fehlende Werte nach der Baseline-Visite eingegeben.
<u>OC (observed cases):</u> Hier gibt der pU an, dass nur wenige Datensätze fehlten und sich die OC-Population nicht nennenswert von der ITT-Population unterschied. Es wurde keine weitere Definition gegeben.
<u>PP (per protocol):</u> Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde die Primäranalyse auf die PP-Population beschränkt. In Übereinstimmung mit der ICH-Richtlinie E9 stellte die PP-Population eine Untergruppe der ITT-Population dar, bei denen keine schweren Protokollverletzungen vorlagen. Zur Bestimmung der PP-Population wurden vordefinierte schwere Protokollverletzungen, die die Interpretierbarkeit der Daten infrage stellen könnten, sowie wiederholtes Auslassen der Infusionen herangezogen. Die Gründe für einen Ausschluss der Patienten wurden vor der Entblindung der Studie dokumentiert.
<u>Evaluation der Annahmen zur Verteilung:</u> Für den Fall, dass die Annahmen zur Verteilung (z.B. Normalverteilung, Ausreißer) verletzt war, wurde die Änderung des 6MWT bis Woche 24 in dem für die Primäranalyse eingesetzten ANCOVA-Modell ausgewertet.
<u>Evaluation der Behandlung allein:</u> Die Daten wurden zusätzlich in einem ANCOVA-Modell, in dem nur die Behandlung als Faktor eingegeben wurde, analysiert.

Sensitivitätsanalysen
<u>Evaluation unter Verwendung kontinuierlicher Baseline-Werte:</u> Das ANCOVA-Modell wurde wiederholt, indem die kategoriale 6MWT-Stratifizierung (≤ 200 m, > 200 m) durch kontinuierliche Baseline-Werte ersetzt wurde.
<u>Evaluation zusätzlicher Kovariaten:</u> In weiteren Sensitivitätsanalysen wurde geprüft, ob sich das Ergebnis der Primäranalyse ändert, wenn eine zusätzliche Kovariate im ANCOVA-Modell enthalten war. Die Kovariaten wurden auf Basis von Daten zum natürlichen Verlauf der MPS IVA (MOR-001) ausgewählt. Folgende zusätzliche Kovariaten wurden geprüft: Interaktion zwischen den Altersgruppen und der 6MWT-Stratifizierung zum Ausgangspunkt, Geschlecht, Größe im Stehen, normalisierte Größe im Stehen (z-Score) entsprechend der CDC-Standards, 3MSCT, FVC, klinisch signifikant abnormales EKG oder Echokardiogramm, niedriges, abnormales, normalisiertes KS im Urin (< 19 Jahre: < 20 $\mu\text{g}/\text{mg}$, ≥ 19 Jahre: < 10 $\mu\text{g}/\text{mg}$) und Domänen im MPS HAQ.
<u>Evaluation der Heterogenität des Behandlungseffekts:</u> Um die Heterogenität des Behandlungseffekts zu analysieren, wurde die Interaktion zwischen der Behandlung und der 6MWT-Stratifizierung (≤ 200 m, > 200 m; Baseline) als zusätzliche Kovariate in das primäre ANCOVA-Modell eingegeben. Der Behandlungseffekt und die 95 %-KI wurden für jedes der beiden 6MWT-Strata berechnet. Es wird angemerkt, dass es sich bei dieser Analyse eher um eine Subgruppen- als um eine Sensitivitätsanalyse handelt.
<u>Evaluation von Ausreißern:</u> Hier wurde mittels graphischer Methoden für jeden Endpunkt geprüft, ob möglicher Ausreißer vorliegen. Für jeden Endpunkt wurde der Baseline-Wert vs. die studentisierten Residuen dargestellt und die primäre Analyse ohne die größten Ausreißer wiederholt. Nach Öffnen der Datenbank wurde ein studentisiertes Residual von > 4 gewählt.

Insgesamt wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und die Methodik für die Imputation fehlender Werte scheint angemessen.

Auf Empfehlungen der EMA und der Food and Drug Administration (FDA) wurden vor und nach Beginn der Studie einige Ergänzungen und Modifikationen hinsichtlich der Zielkriterien und deren Auswertung gemacht. Zu den Änderungen vor Beginn der Studie zählen der Einschluss eines dritten Behandlungsarms (Elosulfase alfa 2,0 mg/kg jede 2. Woche), eine zusätzliche Stratifizierung nach Altersgruppen (5-11, 12-18 und ≥ 19 Jahre) und 6MWT-Kategorien (≤ 200 m und > 200 m); und eine Implementierung eines zusätzlichen Allergic Reaction Review Board (ARRB), um schwere und schwerwiegende Infusionsreaktionen zu bewerten. Desweiteren wurden auf Empfehlung der EMA und der FDA einige der im Studienprotokoll geplanten Analysen im statistischen Analyseplan (SAP) Version 1.0 (24.08.2012) vor Entblindung des Datensatzes (19.10.2012) modifiziert oder ergänzt:

- Änderung der Imputationsmethoden, um fehlende Werte bei den Ausdauertests (6MWT und 3MSCT) zu ersetzen
- Änderung einer Kovariate in der primären Analyse des 6MWT (6MWT-Stratifizierung [≤ 200 m, > 200 m] anstelle 6MWT Ausgangswert), da der 6MWT ein Stratifizierungskriterium war (bereits in Amendment 1 des Studienprotokolls geändert, 04.10.2010)
- Zusätzliche unterstützende Responder-Analyse der Ausdauertests (6MWT, 3MSCT) basierend auf der Kumulativen Distributionsfunktion (KDF)
- 3MSCT: Die Zahl der Stufen (in 3 min) sowie die Änderung und prozentuale Änderung vom Ausgangswert im Protokoll wurde durch Stufen/min (sekundärer Endpunkt) sowie

die absolute und prozentuale Änderung im SAP ersetzt. Einige Patienten erreichten das Ende der Treppe vor Ablauf von 3 min, so dass die prozentuale Veränderung als genaueres Maß angesehen wurde.

- Zusätzlicher kombinierter Endpunkt bestehend aus 6MWT, 3MSCT und MVV
- Änderung der Definition der ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten (SAP) anstelle alle randomisierten Patienten (Protokoll)

Nach Angaben aus dem Dossier wurde nach Finalisierung des SAP beschlossen die Auswertung der Wachstumsrate zu spezifizieren, um eine genauere Schätzung zu ermöglichen. Zudem war eine Analyse bezüglich der Länge der Wirbelkörper vorab im SAP geplant. Dieser Parameter wurde jedoch nicht ausgewertet, da nach der Eingangsuntersuchung keine Werte vorlagen.

Die hier genannten Änderungen sind vor der Entblindung der Studie implementiert und dokumentiert worden, sodass davon auszugehen ist, dass diese keinen Einfluss auf die Studierendurchführung oder Berichterstattung der Studienergebnisse hatten.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der berücksichtigten Endpunkte in der MOR-004-Studie

Endpunkt	Verblindung	ITT adäquat	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Primärer Endpunkt: Veränderung des 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Veränderung des 3MSCT (Stufen/min)	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Hörvermögen (mittels Audiometrie)	Ja	Ja	Unklar ¹⁾	Ja ¹⁾	Unklar
MPS HAQ	Ja	Ja	Ja ²⁾	Nein	Unklar
Anthropometrische Messungen (Stehhöhe inkl. z-Scores, Körperlänge, Gewicht, Wachstumsrate)	Ja	Nein ³⁾	Nein	Ja ⁴⁾	Hoch ⁴⁾
Respiratorische Funktion (FEV1, MVV)	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
UEs und SUEs	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Überempfindlichkeitsreaktionen und IAR	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

- ¹⁾ Audiometrische Messungen wurden in lediglich 3 Zentren in Nordamerika durchgeführt. Die Auswahl dieser Zentren erfolgte auf Basis der vorherigen Teilnahme an Audiometrie-Tests innerhalb der MOR-001-Studie (Verfügbarkeit der Ausrüstung und Know-how). Die geringe Anzahl der Probanden (9 in der Placebo-Gruppe und 7 in den Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche-Gruppe), die Abwesenheit eines Zentrums in Deutschland und eine beträchtliche Variabilität hinsichtlich der Werte führen dazu, dass keine eindeutige Schlussfolgerung gezogen werden kann.
- ²⁾ Zwei Fragen aus dem MPS HAQ bezüglich der Benutzung eines Rollstuhls oder Gehhilfen wurden separat ausgewertet. Diese Auswertung war nicht im Studienprotokoll bzw. SAP geplant und stellt somit eine post-hoc Analyse dar.
- ³⁾ Die primären Analysen bezogen sich auf die ITT-Population, allerdings waren diese Analysen auf die jüngeren Patienten (bei männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weiblichen Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren) beschränkt.
- ⁴⁾ Die primären Analysen der z-Werte und der Wachstumsrate wurden auf jüngere Patienten unabhängig von der Gruppenzuteilung beschränkt, so dass es sich um Subgruppenanalysen handelt. 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). Folglich wurde die Randomisierung nicht mehr eingehalten.

2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerFO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs 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, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 9 bis 11.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Für die patientenrelevante Zielgröße Mortalität liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Basierend auf drei Publikationen beschreibt der pU in seinem Dossier, dass Patienten mit schwerer MPS IVA – charakterisiert durch Herz-Kreislaufkrankungen und Atemwegserkrankungen – häufig die 2. oder 3. Dekade nicht überleben, weniger als 5 % werden älter als 40 Jahre (Tomatsu et al. 2011; Montaña et al. 2007; Tomatsu et al. 2012).</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität konnte innerhalb der Dauer der eingeschlossenen Studie nicht evaluiert werden. Gesicherte Aussagen zur Mortalität sind erst in Jahren, wenn nicht in Jahrzehnten zu erwarten.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (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, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Änderung der Gehstrecke im 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (primärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der primäre Erhebungsparameter war die Änderung der Gehstrecke im 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 in der Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/Woche-Gruppe jeweils verglichen mit Placebo. Der Test wurde entsprechend der ATS-Richtlinie ausgeführt. Der 6MWT wurde bei der Screening-Untersuchung, nach 12 und 24 Wochen Behandlung oder im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Studie erhoben. Patienten, die bei der Screening-Visite im 6MWT scheiterten (< 30 m), durften nicht erneut getestet werden und durften an der Studie nicht teilnehmen. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde der Test zweimal an verschiedenen Tagen ausgeführt. In Woche 12 und 24 mussten die Tests innerhalb von fünf Tagen vor der Infusion stattfinden. Die beiden 6MWT sollten möglichst zur selben Tageszeit stattfinden und die Ausdauertests (6MWT und 3MSCT) durften nicht an ein und demselben Tag erfolgen. Die Ausdauertests sollten möglichst in der folgenden Reihenfolge stattfinden: 6MWT, 3MSCT, 6MWT und 3MSCT. Patienten, die 30 min oder länger gereist waren, sollten nicht an diesem Tag getestet werden. Die Patienten wurden instruiert, innerhalb von 6 min so weit wie möglich 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. Die Gründe für einen vorzeitigen Abbruch des Tests waren zu dokumentieren. Die Tests fanden in einem zertifizierten 30 m langen, ebenen Innenraumflur mit harter Oberfläche bei angemessener Beleuchtung ohne sichtbare Uhr statt. In der ATS-Richtlinie zum 6MWT wird eine Korridorlänge von 30 m empfohlen. 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, und die Zahl der Runden (Kreuzen des Startpunkts) wurde mittels eines manuellen Rundenzählers oder anderer geeigneter Dokumentationsmöglichkeiten erfasst. Falls der Patient in der Lage war, mehr als 325 m zu gehen, sollte der Patient nicht gestoppt werden. Modifikationen des Tests (z.B. im Falle einer Sehstörung) waren nur nach Rücksprache mit dem Monitor zulässig. Falls der Patient nicht in der Lage war 6 min zu gehen, sollten die Zeit und die Gehstrecke dokumentiert werden. Im Falle eines Sturzes sollte die Stoppuhr weiterlaufen, es sei denn der Patient konnte den Test nicht beenden. Die Gehstrecke sollte auf das nächste Zehntel eines Meters gerundet werden.</p> <p>Gehhilfen waren erlaubt, mussten aber während der Studie konsistent eingesetzt werden, unabhängig davon, ob während eines spezifischen Tests eine Gehhilfe benötigt wurde oder nicht. Während der Tests war nur eine Gehhilfe erlaubt. Gehhilfen sollten nach der Screening-Visite möglichst nicht eingeführt werden. Falls (neue) Gehhilfen während der Studie benötigt wurden, sollten während der Tests möglichst keine Gehhilfen eingesetzt werden unter der Voraussetzung, dass die Sicherheit der Patienten gewährleistet war. Die Örtlichkeit der Tests sowie die verwendete Stoppuhr durften während der Studie nicht geändert werden. Falls ein Patient an dem geplanten Testtag zu müde war, konnte der Test auf einen anderen Tag verschoben werden. Relative Kontraindikationen für den 6MWT waren ein Ruhepuls > 120 bpm, ein systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck > 100 mmHg. Der Puls und die Sauerstoffsättigung wurden vor dem Test</p>

Morbidität	
	<p>und unmittelbar sowie 2 min nach Beendigung des Tests überwacht. Der Test sollte u.a. bei Vorliegen von Schmerzen in der Brust, nicht tolerabler Dyspnoe, Beinkrämpfen, Schwanken, Diaphoresis oder blassem/fahlem Erscheinungsbild unmittelbar abgebrochen werden.</p> <p>Der pU hat 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. Das Programm schloss ein erstes Training während eines Prüfarzttreffens sowie ein Qualitätssicherungsprogramm in den Studienzentren ein, um die Testausführung zu überprüfen und das für die Tests verantwortliche Personal zu zertifizieren. In den meisten Studienzentren fand das Vor-Ort-Training vor Einschluss des ersten Patienten und erneut nach Einschluss von etwa 2-3 Patienten statt. Im Falle eines Wechsels des Personals oder auf Wunsch des Prüfarztes waren ein weiteres Training und eine Re-Zertifizierung vorgesehen.</p> <p>In die statistische Analyse wurde jeweils der Mittelwert beider Tests pro Erhebungszeitpunkt einbezogen oder eines Einzeltests, wenn nur ein Testergebnis vorlag. Die Änderung der Gehstrecke (in Metern) im 6MWT in Woche 24 verglichen mit Baseline wurde mittels ANCOVA mit den Faktoren Behandlung, Altersklasse (5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre) und 6MWT-Kategorien bei der Baseline-Visite (≤ 200 m und > 200 m) analysiert (primäre Analyse).</p> <p>In die Wirksamkeitsanalyse wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten, eingeschlossen (ITT). In den Auswertungen der Ausdauer Tests (6MWT und 3MSCT) wurde ein Score von 0 eingegeben, wenn der Patient gestorben war oder physisch nicht in der Lage war an dem Test teilzunehmen. In der primären Analyse wurde multiple Imputation eingesetzt, wenn Werte aus anderen Gründen fehlten. Es wurde angenommen, dass die Werte zufällig fehlten (MAR), da erwartet wurde, dass nur wenige Patienten vorzeitig aus der Studie ausscheiden und nur wenige Daten zeitweise fehlen. Folgende kontinuierliche Variablen wurden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT: Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0, 12 und 24 • 3MSCT: Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0 und 3MSCT in Woche 0, 12 und 24 • KS im Urin: Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0 und KS im Urin in Woche 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 • RFTs: Alter (Baseline) und 6MWT in Woche 0 und RFT in Woche 0 und 24 <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU führt aus, dass MPS IVA-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung stark in ihrer Mobilität eingeschränkt sind und bei Fortschreiten der Erkrankung ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen ist. Dementsprechend wird geschlussfolgert, dass die Mobilität für MPS IVA-Patienten von hoher Bedeutung ist und bei einer derartig schwerwiegenden Erkrankung bereits kleine Verbesserungen klinisch bedeutsam sein können. Es wird darauf verwiesen, dass sowohl die EMA (EMA, 2014) als auch die FDA die verwendeten Wirksamkeitsendpunkte (hier bezogen auf die 6-Minuten-Gehstrecke und den 3MSCT) als klinisch relevant ansehen (BioMarin, 2013).</p> <p>Zum Endpunkt der Gehstrecke mittels 6MWT wird erläutert, dass es sich um einen etablierten Endpunkt handelt der auch bereits in anderen Studien zu lysosomalen Speicherkrankheiten eingesetzt wurde, aber auch in einer Vielzahl von anderer Erkrankungen wie z.B. COPD, pulmonale Hypertonie, idiopathische pulmonale Fibrose, idiopathische oder fibrotische interstitielle Pneumonie, kongestive und chronische Herzinsuffizienz, bei Kindern mit chronischen Erkrankungen wie</p>

Morbidität	
	<p>zystischer Fibrose, Muskelatrophie vom Typ Duchenne sowie MPS I und VI (McDonald, 2013; Harmatz, 2005; Harmatz, 2008; Wraith, 2004; EMA, 2013; Olsson, 2005).</p> <p>Desweiteren stützen sich seine Aussagen auf das Studienprotokoll der MOR-004-Studie, der Publikation zur der nicht-interventionellen Verlaufsstudie bei MPS IVA-Patienten (MorCap-Studie) (Harmatz et al., 2013) und einem unsystematischen Review, in dem der klinische Nutzen von diversen Ausdauertests (inkl. dem 6MWT) zur Bewertung der Behandlung von Patienten mit Mukopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy-Syndrom) beschrieben wird (McDonald et al., 2010). In dem letztgenannten narrativen Review wird auf weitere Studien verwiesen, welche eine signifikante Korrelation zwischen dem 6MWT und Parametern wie dem VO₂max ($r=0,65-0,75$) bzw. anderer Messungen der Herz-Lungen-Reserven ($r=0,48-0,66$) zeigen konnten. Dabei handelt es sich jedoch nicht um Patienten des relevanten Anwendungsgebiets (MPS IVA). Eine ebenfalls in dem Review angegebene, ältere prospektive Studie mit 898 Patienten, die unter einer linksventrikulärer Dysfunktion litten, wurde nach Angaben der Autoren eine statistisch signifikante 3-fache Mortalitätssteigerung und eine 2-fache Steigerung der Hospitalisierungsrate aufgrund von einem Herzversagen über eine 8-monatige Follow-Up-Periode bei Patienten beobachtet, die die niedrigste Leistung im 6MWT aufwiesen verglichen mit denjenigen Patienten, die eine höhere Leistung zeigten (Bittner, 1993). Dieses Ergebnis wird weiterhin durch eine vom pU zitierte multivariate Analyse von Miyamoto aus dem Jahr 2000 bestätigt, welche auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Gehstrecke zu Beginn und der Mortalität hindeutete.</p> <p>Bezüglich MPS-Patienten gibt der pU an, dass zeitlich begrenzte Gehstests wie der 6MWT routinemäßig eingesetzt werden, um die Belastungstoleranz zu überprüfen oder das Ausmaß der Behinderung und die Progression der Erkrankung zu erfassen. Hierbei beruft sich der pU auf zwei nicht systematische Reviews (McDonald, 2010; Berger et al., 2013) und der Angabe, dass in Phase-III-Zulassungsstudien bei Patienten mit MPS I, II und VI der 6MWT oder 12MWT als primärer Zielparameter erfasst wurde (Wraith, 2004; Hamatz et al., 2006; Muenzer et al., 2006).</p> <p>Ergänzend wird angegeben, dass eine europäische Expertengruppe den 6MWT als essentielles Instrument zur routinemäßigen Überwachung von MPS II- und MPS VI-Patienten empfohlen hat (Giugliani et al., 2007; Scarpa et al., 2011).</p> <p>Nach Angaben des pU existiert aufgrund der seltenen und heterogenen Erkrankung keine validierte minimal klinisch relevante Änderung (MCID) für die Gehstrecke im 6MWT bei MPS-Patienten. Für andere Erkrankungen wurden MCIDs der Gehstrecke im 6MWT bestimmt. Hierzu werden vom pU einige Studien zitiert, in denen z.B. MCIDs von 54 m (95 %-KI 37-71 m) oder 35 m bei Patienten mit schwerer COPD (relative MCID 10 % oder 15 %), 43 m bei älteren Patienten mit Herzversagen, 25 m bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach koronarem Syndrom (relative MCID 5 %), 45 m oder 24-45 m bei idiopathischer pulmonaler Fibrose (relative MCID 6 % bis 11 %), etwa 33 m bei pulmonaler arterieller Hypertonie (relative MCID 10 %) und etwa 30 m bei Patienten mit Muskelatrophie vom Duchenne-Typ beschrieben wurden (Lachmann, 2013; ATS, 2002; McDonald, 2013; Hassan, 2010; Du Bois, 2011). Da in der Mehrzahl dieser Studien Patienten eingeschlossen waren, deren mittlere 6MWT-Ausgangsgehstrecke mit > 350 m (Harmatz, 2013; Lachmann, 2013) über der durchschnittlichen Gehstrecke bei MPS IVA-Patienten lag ($218,0 \pm 153,2$ m bei Patienten ≤ 18 Jahre, $193,1 \pm 148,5$ m bei Patienten > 18 Jahre, gesamt $212,6 \pm 152,2$ m), argumentiert der pU, dass auf Grund des höheren Behinderungsgrades von MPS IV-Patienten der MCID bei letzteren niedriger liegen sollte. Es wird ausgeführt, dass bei Patienten mit anderen Erkrankungen, die in ihrer Gehfähigkeit weniger eingeschränkt waren als die Teilnehmer der MOR-004-Studie, bereits geringere als die in der Studie beob-</p>

Morbidität	
	<p>achteten Verbesserungen im Bereich von 5 % bis 10 % von den Patienten als positiv wahrgenommen wurden. Diese Aussage basiert auf einer Publikation von Lachmann et al. (2013), in der auf Basis einer systematischen Literaturrecherche Studien identifiziert wurden, die eine MCID (absolut und relativ) hinsichtlich des 6MWT und des FVC bei Patienten mit Atemwegserkrankungen berichteten. Die in den Studien zur chronischen Erkrankungen der Atemwege bestimmten MCIDs wurden dann verwendet, um die Ergebnisse der klinischen Studien der Enzymersatztherapie bei Late-onset-Pompe-Krankheit zu analysieren. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass hinsichtlich des 6MWT in 9 der 10 späten Morbus Pompe-Studien die Veränderungen in der Gehstrecke im 6MWT zu Baseline oberhalb oder innerhalb der MCID aus den Studien zu Atemwegserkrankungen lagen. Eine klinische Verbesserung wurde von Patienten in 6 von 10 Studien wahrgenommen. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Übertragbarkeit der MCIDs des 6MWT aus den Studien der chronischen Atemwegserkrankungen auf den späten Morbus Pompe mit diversen Limitationen verbunden ist.</p> <p>Auf Basis dieser Ergebnisse wird vom pU die um nahezu 15 % verlängerte Gehstrecke unter Behandlung mit Elosulfase alfa vorerst als klinisch relevant eingestuft. Der pU ist sich jedoch bewusst, dass es durch die heterogene und multisystemische Krankheitssymptomatik sowie die unterschiedliche Progression schwierig und fragwürdig ist, einen diskreten numerischen Schwellenwert zu bestimmen, der für alle Patienten klinisch relevant ist. Eine Extrapolation der oben genannten Daten auf Patienten mit MPS wird vom pU als nicht zulässig oder als zumindest fraglich eingeschätzt. Aus diesem Grund wurden unterstützende Post-hoc-Analysen unter Einsatz kategorialer Response-Kriterien durchgeführt, die von klinischen Experten in einer Delphi-Studie vorgeschlagen wurden.</p> <p><u>Operationalisierung Delphi-Studie und Responderanalysen:</u></p> <p>Es nahmen neun Kliniker, die Erfahrungen in der Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten und speziell des Morquio A-Syndroms hatten, an einer modifizierten Delphi-Studie teil. Die Studie bestand aus einem konventionellen anonymen Teil mit zwei Feedback-Runden und einem finalen Konsensustreffen der Teilnehmer. Das Delphi-Konsortium gab folgende Konsensusempfehlungen hinsichtlich einer Responder-Definition (Schwellenwert) ausgedrückt als prozentuale Verbesserung des 6MWT vom Ausgangswert bis Woche 24 der Behandlung ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 % bei einer basalen Gehstrecke von 30-325 m (für alle eingeschlossenen Patienten) <p>oder alternativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 % bei einer basalen Gehstrecke von 30-100 m • 15 % bei einer basalen Gehstrecke von 100-200 m • 10 % bei einer basalen Gehstrecke von 200-325 m <p>Der Anteil der Patienten, dessen prozentuale Änderung der Gehstrecke gemessen mittels 6MWT in Woche 24 oberhalb der Empfehlung des Delphi-Gremiums lag, wurde mittels logistischer Regression nach Adjustierung für Altersgruppen und Baseline 6MWT-Kategorie ausgewertet.</p> <p>Der pU legt aus, dass, für den Fall von „sonstigen“ Zielgrößen, für die keine Responderauswertungen mit validierten Responsekriterien – und mit daraus ableitbaren relativen Risiken – vorliegen, vom IQWiG eine approximative Methodik vorgeschlagen wurde, um eine Ausmaßfeststellung durchzuführen (Da Costa et al., 2012). Basierend darauf wurde vom pU eine im Ansatz ähnliche, robuste und effiziente statistische Analyseverfahren für diesen Endpunkt eingesetzt, um einen Zusatznutzen für die mit Elosulfase alfa behandelte Gesamtpopulation gegenüber der gesamten Placebogruppe zu quantifizieren. Die Analyse basierte auf einer Auswertung mittels der kumulativen Verteilungsfunktion (KVF) für die individuellen</p>

Morbidität	
	<p>Veränderungen der Gehstrecken aller Patienten im 6MWT. Um den Unterschied der Gehstreckenverbesserung zwischen beiden Behandlungsgruppen quantitativ darlegen zu können, wurde die Wilcoxon-Mann-Whitney-Effektgröße (MW-AUC) herangezogen, da sie als robust, nicht-parametrisch und daher modellunabhängig gilt und sich weiterhin dadurch auszeichnet, dass sie in andere bekannte und häufig verwendete Effektgrößenmaße umrechenbar ist (OR, RR, NNT etc.).</p> <p>Auch wenn der pU die Methodik des IQWiG für die Quantifizierung des Zusatznutzens im Dossier nicht herangezogen hat, weist er darauf hin, dass die auf Basis dieser Methodik abgeleiteten relativen Risiken alle statistisch signifikant sind und sich in dem angegebenen Kontinuum der Gehstreckenveränderungen laut pU klinisch relevante Veränderungen repräsentiert befinden (von 14 m bis ≥ 95 m). Desweiteren wird erläutert, dass bei einer zusätzlichen Auswertung hinsichtlich der weißen Studienpopulation das obere Band des Konfidenzintervalls sämtlicher relativen Risiken unter dem Schwellenwert von 0,9 liegt und daher auch für diese Subgruppe ein beträchtlicher Zusatznutzen festzustellen ist.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts Gehstrecke im 6MWT entspricht den Vorgaben der ATS-Richtlinie (ATS, 2002).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Zur Argumentation der klinischen Relevanz der Änderung der Gehstrecke im 6MWT zitiert der pU u.a. den EPAR und ein Briefing-Dokument mit der FDA. Insgesamt wird die Änderung der Gehstrecke im 6MWT von beiden Behörden als primärer Endpunkt akzeptiert und der Effekt unter Elosulfase alfa als klinisch relevant bezeichnet. Die FDA bezieht sich dabei konkret auf die Verlaufsstudie des Herstellers (MorCAP): "While drugs have been approved with both larger and smaller treatment effects on 6MWT in other disease settings, BioMarin has provided evidence to support the position that the observed magnitude of effect is clinically meaningful in Morquio A Syndrome. Data from a large natural history study (MorCAP) indicate that untreated patients with similar baseline characteristics to subjects in MOR-004 decline by approximately 7 meters in their 6MWT distance per year of life. Thus, the observed treatment effect represents a clinically meaningful improvement and a reversal to the unrelenting disease progression and the chronic effects caused by years of damage due to accumulated GAGs." (BioMarin, 2013). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass – insbesondere durch die EMA – die Eignung des 6MWT bei MPS IVA-Patienten in Frage gestellt wird und zudem hinterfragt wird, ob belastbare klinisch relevante Unterschiede in einem Zeitrahmen von 24 Wochen zu erwarten sind. Da nach Angaben der EMA jedoch derzeit keine anderen Messverfahren mit einer höheren Sensitivität existieren, wird der 6MWT insgesamt als geeignet angesehen. Im EPAR wird beschrieben, dass die Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte für die gesamte Studienpopulation durch die große Variabilität der durchschnittlichen Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke zum Ausgangswert erschwert wird. Als mögliche Begründung wird auf die Heterogenität der Patientenpopulation verwiesen. Es wird, aufgrund der chronischen Erkrankung und benötigten Zeit um klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, wie u.a. Abhängigkeit der Nutzung eines Rollstuhls, Atmungsunterstützung, operative Eingriffe und Tod, empfohlen, eine angemessene Anzahl von Patienten über einen längeren Zeitraum zu behandeln. Der Antragsteller hat sich daher bereiterklärt, die Patienten für weitere 5 Jahre weiter zu beobachten. Hierzu ist ein krankheitsspezifisches Register in der Phase nach der Zulassung geplant.</p> <p>Die körperliche Belastbarkeit, insbesondere in diesem Erkrankungsbild, 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</p>

Morbidität	
	<p>Aktivitäten des täglichen Lebens steht, plausibel. Bei dem 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 die MPS IVA, sowohl als primärer als auch sekundärer Endpunkt erhoben. Eine Validierung des 6MWT für Patienten mit MPS IVA liegt derzeit jedoch nicht vor.</p> <p>Es existiert gegenwärtig keine validierte MCID für die Gehstrecke im 6MWT bei MPS-Patienten. Der pU versucht sich im Dossier mittels unterschiedlicher Verfahren einer MCID anzunähern. Dafür wurden vor Beginn der Studie basierend auf einer Literatursuche und einer modifizierten Delphi-Studie MCIDs für den Endpunkt 6MWT definiert. Konsensus wurde bei einer 15 %-igen Veränderung nach 24 Wochen zu Baseline erreicht. Basierend auf diesen Kriterien, wurde für die Endpunkte eine klassische Responderanalyse durchgeführt. Ergänzend führte der pU eine Auswertung basierend auf einer kumulativen Verteilungsfunktion (KVF) durch, welche <i>vorab</i> im SAP spezifiziert war. Die anschließende quantitative Auswertung der KVF mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests sowie die Umwandlung der Effektgröße in relative Risiken (RR) (nach Herstellerangaben basierend auf einer abgewandelten IQWiG-Methodik), stellen jedoch <i>post-hoc</i> durchgeführte Auswertungen dar.</p> <p>Die Ergebnisse der Responderanalyse sind mit Vorsicht zu betrachten. Es muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Responder-Kriterien der Delphi-Studie nicht um patientenbasierte/-generierte Daten handelt, sondern um expertenbasierte Einschätzungen, sodass deren Relevanz für die Patienten letztendlich unklar bleibt. Desweiteren sind klassische Responderanalysen in vielen Fällen mit Nachteilen verbunden (z.B. Power- bzw. Informationsverlust, kausaler Zusammenhang, Varianzen etc.); insbesondere, wenn stetige Daten in Kategorien umgewandelt werden. Der pU führt selbst aus, dass der Versuch einer Quantifizierung eines klinisch relevanten Zusatznutzens mittels klassischer Responderanalysen insbesondere bei Studien für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden und heterogenen Patientenpopulationen kritisch zu betrachten ist. Mit den ergänzenden Auswertungen (KVF inkl. Quantifizierung mittels Mann-Whitney-U-Test) versucht der pU den Angaben des IQWiG in seinem Methodenpapier gerecht zu werden. Die zusätzlichen Auswertungen des Herstellers werden insgesamt als sachgerecht eingeschätzt, sollten jedoch als <i>unterstützend</i> (z.B. wenn selbe Effektrichtung) für die Darstellung der Patientenrelevanz gesehen werden. Solange keine Validierungsstudien für eine MCID, sowohl für Gruppenunterschiede als auch für individuelle Responderanalysen bei MPS IVA-Patienten vorliegen, bleibt diese vorerst unklar.</p>
Endpunkt	Ausdauer im 3MSCT (sekundärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die Patienten unterzogen sich während der Screening-Visite, in Woche 12 und 24 sowie im Falle eines vorzeitigen Abbruchs innerhalb von einer Woche einem 3MSCT (sekundärer Endpunkt). Um möglichen Schwierigkeiten im Ablauf in Woche 12 vorzubeugen, konnten die Patienten den 3MSCT innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in Woche 11 oder 13 absolvieren. Gleichermaßen konnte der 3MSCT innerhalb von 5 Tagen vor der Infusion in Woche 23 stattfinden. Der Test wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt zweimal an verschiedenen Tagen ausgeführt. Die beiden 3MSCT sollten möglichst zur selben Tageszeit stattfinden und die Ausdauertests (6MWT und 3MSCT) durften nicht am selben Tag erfolgen. Die Ausdauertests sollten möglichst in der folgenden Reihenfolge stattfinden: 6MWT, 3MSCT, 6MWT und 3MSCT. Patienten, die 30 min oder länger gereist waren, sollten nicht an diesem Tag getestet werden. Die Patienten wurden entsprechend eines vorgegebenen Skriptes aufgefordert, über 3 min eine Treppe mit Geländer, welches zur Unterstützung genutzt werden konnte, hoch zu gehen. Der Wortlaut der</p>

Morbidität	
	<p>Motivationen seitens des Klinikpersonals während des Tests war ebenfalls vorgegeben. Die Treppe sollte angemessen beleuchtet sein und mindestens 127 Stufen haben, das Fehlen einer Treppe mit 127 Stufen stellte allerdings keinen Ausschlussgrund dar. In letzterem Fall sollte die Treppe mindestens so viele Stufen haben, dass der Patient deren Ende nicht innerhalb von weniger als 1 min erreicht. Die Dauer des Tests wurde mit einer Stoppuhr erfasst, die vor jedem Test kalibriert werden sollte. Die Tests sollten im Verlauf der Studie möglichst von denselben Personen betreut werden. Eine Änderung der Örtlichkeit oder ein Wechsel der Stoppuhr waren im Verlauf der Studie nicht zulässig. Eine physische Unterstützung des Patienten während des Tests war nicht erlaubt. Die Patienten konnten während des Tests im Stehen eine Pause einlegen (angelehnt an eine Wand oder das Geländer), durften sich aber nicht hinsetzen, in welchem Fall der Test beendet war. Die nach einer und zwei Minuten erreichten Stufen wurden jeweils mit einem Bohnensack gekennzeichnet. Modifikationen des Tests (z.B. im Falle einer Sehstörung) waren nur nach Rücksprache mit dem Monitor zulässig. Im Falle, dass der Patient das Ende der Treppe in weniger als 3 min erreichte, sollte die Zeit bis zum Erreichen des Endes der Treppe dokumentiert werden. Der Puls und die Sauerstoffsättigung wurden vor dem Test und unmittelbar sowie 2 min nach Beendigung des Tests überwacht.</p> <p>Das bei der Operationalisierung für den 6MWT beschriebene Trainings- und Qualitätssicherungsprogramm wurde für den 3MSCT ebenfalls implementiert.</p> <p>In die Wirksamkeitsanalyse wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen (ITT). Es wurde die Zahl der Stufen, die der Patient pro Minute erklommen hatte, ausgewertet:</p> <p><i>Zahl der Stufen pro Minute = Zahl der Stufen/Zeit</i></p> <p>Es wurde jeweils der Mittelwert aus beiden Tests zu jedem Untersuchungszeitpunkt gebildet oder das Ergebnis eines Einzeltests eingegeben, wenn nur ein Testresultat vorlag. Die Änderung der Zahl der pro Minute erklommenen Stufen in Woche 24 verglichen mit dem Ausgangswert wurde mittels ANCOVA-Modell mit der Kovariate 3MSCT zur Basisvisite (Stufen/min) und den Faktoren Behandlung, 6MWT-Stratifizierung bei der Eingangsvisite (≤ 200 m, > 200 m) sowie Altersgruppen (5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre) ausgewertet.</p> <p>Bei Patienten, die während der Studie verstorben waren oder physisch nicht in der Lage waren an dem Test teilzunehmen, wurde für fehlende Werte 0 eingegeben. In der primären Analyse wurde multiple Imputation eingesetzt, wenn Werte aus anderen Gründen fehlten. Der Parameter Änderung der Zahl der erklommenen Stufen vom Ausgangswert bis Woche 24 wurde analog der Primäranalyse ausgewertet.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Auf Basis einiger der zitierten (Zulassungs-)Studien des Herstellers wird darauf verwiesen, dass der 3MSCT als hauptsekundärer Endpunkt erhoben wurde. Der pU kommt zu der Einschätzung, dass es sich um ein robustes Instrument handelt, welches die Ausdauer unter Therapie mit Enzymersatz erfasst (Harmatz, 2005; Harmatz, 2008; Wraith, 2004; Harmatz, 2006; Muenzer, 2006).</p> <p>Desweiteren wird beschrieben, dass bei einer chronischen Erkrankung, die durch fortschreitende Behinderung, häufig bis zur Immobilität, charakterisiert ist, Ausdauer- und Stufenzahltests als bedeutende Indikatoren funktionaler Einschränkungen gelten und somit als klinisch relevant eingestuft werden. Aus der Sicht des Herstellers wird beschrieben, dass sowohl die EMA als auch die FDA den verwendeten Wirksamkeitseindpunkt (3MSCT) als klinisch relevant ansehen.</p>

Morbidität	
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der 3MSCT ist kein standardisierter Test. Er wurde auf Basis publizierter Testverfahren und unter Berücksichtigung physischer Einschränkungen sowie dem Sicherheitsprofil der untersuchten Studienpopulation entwickelt (Harmatz, 2005). Der pU beschreibt in seinem Dossier, dass in einem aktuellen Übersichtsartikel zu MPS IVA empfohlen wird, den 3MSCT in Anlehnung an eine Studie bei MPS VI-Patienten auszuführen (Hendriksz, 2013).</p> <p>Dieser Empfehlung und der beschriebenen Vorgehensweise zur Durchführung des 3MSCT durch den pU wird gefolgt. Es ist darauf hinzuweisen, dass im Dossier weitaus detailliertere Angaben zur Erhebung des 3MSCT als im Paper von Harmatz et al. gemacht wurden. Weitere Angaben zum Testinstrument fehlen jedoch, sodass die Frage der adäquaten Erhebung nicht vollumfänglich beantwortet werden kann.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die körperliche Belastbarkeit stellt bei diesem Krankheitsbild einen patientenrelevanten Endpunkt in Bezug auf die Morbidität dar.</p> <p>Für die Begründung der klinischen Relevanz des 3MSCT werden vor allem der EPAR und ein Briefing-Dokument der FDA zitiert (EMA, 2014; BioMarin, 2013). Im EPAR findet sich folgende Textpassage zur klinischen Relevanz des 3MSCT: "Given the improvement in 3MSCT [...] the observed effect of the 6MWT can be considered clinical relevant." (EMA, 2014). Somit scheinen die Erhebung und die positiven Ergebnisse des 3MSCT von der EMA eher als unterstützend für die klinische Relevanz der 6-Minuten Gehstrecke zu dienen, weniger wird hier die Relevanz des 3MSCT Instrument an sich verdeutlicht. Weitere Äußerungen zu der klinischen Bedeutsamkeit des 3MSCT finden sich im EPAR nicht.</p> <p>Die FDA führt die mangelnde Erfahrung mit diesem Test an. Zudem wird darauf hingewiesen, dass MPS IVA-Patienten aufgrund der schweren Beeinträchtigungen des Skeletts Schwierigkeiten beim Treppensteigen haben. Die Eignung dieses Tests als Erhebungsinstrument bei MPS IVA-Patienten ist daher fraglich. Wie beim 6MWT wird dem pU von Seiten der FDA angeraten sich damit zu befassen, ob die Größe der beobachteten Behandlungsdifferenz einen klinisch bedeutsamen Nutzen darstellt. Derzeit existiert für den 3MSCT keine validierte MCID bei MPS IVA-Patienten. Validierungsstudien zu einer MCID liegen bei diesem Instrument auch für andere Erkrankungen nicht vor. Die Aussagekraft dieses Tests ist daher im Gegensatz zum 6MWT limitierter und kann somit nur als unterstützender Endpunkt für die 6MWT angesehen werden, <u>zumal der 3MSCT das Ziel hat, die gleiche Endpunktkategorie (körperliche Belastbarkeit) zu erfassen.</u></p> <p>Analog zur 6-Minuten Gehstrecke wurde nach Angaben des Studienberichtes auch hier vom pU vor Beginn der Studie (mittels des Delphi-Verfahrens) eine MCID definiert (Delphi-Kriterium: 20 %-ige Veränderung nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert) und „klassische“ Responderanalysen sowie Auswertungen mittels der KVF durchgeführt. Die Ergebnisse sind nicht im Dossier dargestellt. Eine Quantifizierung mittels des Mann-Whitney-U-Tests und die anschließende Umwandlung der Effektgröße in RRs wurde für den 3MSCT nicht vorgenommen.</p> <p>Die bereits bei dem Endpunkt der 6-Minuten-Gehstrecke aufgeführten methodischen Einschränkungen und Kritikpunkte hinsichtlich der klassischen Responderanalyse sind auch hier zu beachten. Derzeit liegen zu diesem Instrument keine Validierungsstudien hinsichtlich einer MCID bei MPS IVA-Patienten vor, sodass die mittels Delphi-Verfahren bestimmten MCIDs unsicher sind.</p>

Morbidität	
Endpunkt	Respiratorische Funktion (zusätzlich unterstützender Endpunkt (MVV) bzw. tertiäre Endpunkte (übrige respiratorische Parameter))
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die respiratorische Funktion (FET, FEV1, FIVC, FVC und MVV) wurde in Übereinstimmung mit den Standards der ATS (ATS, 2002) während der Eingangsuntersuchung, in Woche 24 sowie innerhalb einer Woche nach einem möglichen Studienabbruch gemessen. Der MVV war als zusätzlicher unterstützender Wirksamkeitsparameter und die übrigen respiratorischen Parameter als tertiäre Endpunkte im Studienprotokoll spezifiziert. Die respiratorischen Parameter waren folgendermaßen definiert:</p> <p>MVV (Maximum Voluntary Ventilation): Volumen der ausgeatmeten Luft in l/min während wiederholter maximaler respiratorischer Anstrengungen. Der Patient wurde angehalten, über nicht weniger als 12 sec und nicht länger als 15 sec so tief und so schnell wie möglich zu atmen.</p> <p>FVC (Forced Vital Capacity): Maximales Luftvolumen (l), welches nach maximaler Einatmung auf einmal forciert ausgeatmet werden kann.</p> <p>FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 Second): Maximales innerhalb der ersten Sekunde nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmetes Luftvolumen (l).</p> <p>FIVC (Forced Inspiratory Vital Capacity): Maximales Luftvolumen (l), welches nach maximaler Ausatmung auf einmal forciert eingeatmet werden kann.</p> <p>FET (Forced ExpiratoryTime): Zeit die benötigt wird, um einen tiefen Atemzug komplett auszuatmen (d.h. FET100 % ist die Zeit die benötigt wird, um FVC zu erreichen).</p> <p>Die prozentuale Änderung des Ausgangs-MVV bis Woche 24 wurde mittels ANCOVA mit dem Ausgangs-MVV als kontinuierliche Variable und den Faktoren Behandlungsgruppe, Altersgruppen (5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre) und 6MWT-Stratifizierung (≤ 200 m, > 200 m) analysiert. Es wurden die BMN 110-Gruppen mit Placebo verglichen und Gruppenunterschiede mittels t-Test analysiert. Für die übrigen respiratorischen Parameter wurde die prozentuale Änderung bis Woche 24 in einem der Primäranalyse ähnlichen ANCOVA-Modell ausgewertet. Der einzige Unterschied bestand darin, dass eine zusätzliche Kovariate (Ausgangswert als kontinuierliche Variable) berücksichtigt wurde.</p> <p>Bei Patienten, die gestorben waren oder die physisch nicht in der Lage waren an den Respirationstests teilzunehmen, wurde unabhängig vom Behandlungsarm oder der Studienwoche der schlechteste im Datensatz vorhandene Wert eingegeben. In der primären Analyse wurde multiple Imputation eingesetzt, wenn Werte aus anderen Gründen fehlten. Da nach der Eingangsuntersuchung bis Woche 24 keine Messungen vorgesehen waren, wurde auf die LOCF-Imputation und die Analyse mit Messwiederholung verzichtet.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU legt dar, dass obstruktive Lungenerkrankungen als eine der bedeutendsten und schwierigsten Komplikationen bei MPS IVA-Patienten eingestuft werden, wobei die Ätiologie der respiratorischen Dysfunktionen bei MPS IVA-Patienten multifaktoriell ist (Montano et al., 2007; Hendriksz et al., 2013).</p> <p>Das MVV ist bei restriktiven Atemwegserkrankungen vermindert, während das Forcierte Expiratorische Sekundenvolumen bei obstruktiven Atemwegserkrankungen vermindert ist (Hendriksz et al., 2013). Das mittlere MVV (\pm SD) ist bei Patienten mit MPS IVA gegenüber Gesunden deutlich reduziert (32,4 l/min (\pm 22,1) bei Patienten ≤ 18 Jahre, 42,1 l/min (\pm 32,8) bei Patienten > 18 Jahre) (Harmatz et al., 2013).</p> <p>Die Änderung des MVV war nach Angaben aus dem Dossier ein Zielparame-ter in einer ERT-Zulassungsstudie bei MPS VI-Patienten. Unter ERT besserte sich dabei</p>

Morbidität	
	<p>der MVV innerhalb von 24 Wochen um etwa 15 %, während FEV1 und FVC bis Woche 24 nur minimale Änderungen zeigten (Harmatz et al., 2010). Die Ergebnisse der Dosis-Eskalations-Studie (MOR-002) und der entsprechenden Extensionsstudie MOR-100 bestätigten dieses Ergebnis laut Angaben des pU. Es wird geschlossen, dass das MVV innerhalb von 24 Wochen sensitiver auf die Behandlung anspricht, während sich die FVC erst unter längerer Behandlung zu verbessern scheint (Tomatsu et al. 2004).</p> <p>Dem (nicht systematischen) Review von Hendiksz et al. (2013) wird entnommen, dass, obwohl Lungenfunktionstests nicht als diagnostisch eingeschätzt werden, serielle Lungenfunktionstests bei MPS IVA-Patienten zur Überprüfung des natürlichen Verlaufs oder zur Therapiekontrolle empfohlen werden (Hendriksz et al., 2013). Basierend auf Hendriksz et al. und einem weiteren narrativen Review wird angemerkt, dass die Spirometrie bei MPS-Patienten zwar die am häufigsten eingesetzte Methode zur Messung der Vitalkapazität darstellt, sie aber bei bestimmten Patientengruppen wie sehr jungen (Kinder zwischen 2-5 Jahren) oder älteren Patienten aufgrund nachlassender Ausdauer weniger geeignet ist. Stattdessen nennen die Autoren des Reviews passive Tests als geeignetere Alternativen (Hendriksz et al., 2013; Berger et al., 2013).</p> <p>Der pU gibt verschiedene Parameter der Lungenfunktion als Surrogate für das Symptom Luftnot oder Dyspnoe an. Dabei hebt der pU insbesondere die forcierte Vitalkapazität FVC hervor.</p> <p>Zudem beschreibt der pU das MVV-Manöver als Korrelat maximaler Atmung während einer Anstrengung. Hierzu bezieht er sich auf eine Analyse von Stein et al. (2003), welche auf Basis retrospektiver Studiendaten bei Kindern mit zystischer Fibrose und unterschiedlichen Lungenfunktionen die Validität der mathematischen Gleichung zur Berechnung des MVV testete (Stein et al., 2003).</p> <p>Bezüglich einer möglichen MCID legt der pU im Dossier dar, dass es sich bei dem in der pivotalen Studie MOR-004 erhobenen MVV und den spirometrischen Parametern um Endpunkte handelt, für die klinisch relevante Änderungen bei MPS IVA-Patienten nicht eindeutig definiert sind. Da sich hinsichtlich anderer respiratorischer Parameter über die 24-wöchige Studiendauer keine Unterschiede zwischen der Intervention und Placebo ergaben, verzichtet der pU darauf Daten zur minimalen klinischen Relevanz dieser Endpunkte (bei anderen Krankheitsbildern) darzustellen.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Respiratorische Funktion entspricht den Vorgaben der ATS-Richtlinie.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der pU beschreibt verschiedene Parameter der Lungenfunktion als Surrogate für die Morbidität hinsichtlich obstruktiver Lungenerkrankungen. Dabei hebt der pU insbesondere die Einsekundenkapazität (FEV1) und das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (MVV) hervor.</p> <p>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 (IQWiG, 2013).</p> <p>Nachweise einer derartigen Korrelation auf Basis von Validierungsstudien bei MPS IVA-Patienten konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden. Die Validität für die spirometrischen Parameter und des unterstützenden Endpunktes MVV als Surrogat für Morbidität in diesem spezifischen Krankheitsbild muss daher als nicht belegt angesehen werden.</p> <p>Die Aussage des Herstellers, dass derzeit keine MCIDs für MVV und den</p>

Morbidität	
	<p>spirometrischen Parametern bei MPS IVA-Patienten vorliegen, scheint plausibel. Basierend auf der Delphi-Studie wurde versucht sich einer MID für den Endpunkt MVV zu nähern. Es wurde eine „klassische“ Responderanalyse und ergänzend eine Auswertung basierend auf der KVF, welche <i>vorab</i> im SAP spezifiziert war, durchgeführt. Für die entsprechenden Limitationen dieser Analysen siehe Ausführung bei dem Endpunkt 6MWT.</p> <p>Neben der fraglichen Validität dieser Parameter, bleibt auch die klinische Relevanz unklar. Da die eingeschränkte respiratorische Funktion (z.B. Thoraxbeweglichkeit) ein Hauptsymptom und zusätzlich eine häufige Todesursache bei Patienten mit dieser Erkrankung darstellt, werden die Parameter FEV1 und MVV zur Erfassung der Lungenfunktion in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
Endpunkt	MPS HAQ (Selbstversorgung, Mobilität und Hilfe durch die Betreuer) (tertiärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Das MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) wurde entwickelt, um bei Patienten mit MPS I zu erfassen, inwieweit der/die Patient/in in der Lage ist, sich selbst zu versorgen (Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Pflege, Zähneputzen und Toilettengang) und wie mobil er/sie ist (Geschicklichkeit, Mobilität, Gehen, Treppensteigen und Grobmotorik). Das MPS HAQ stellt einen tertiären Endpunkt dar. Der MPS HAQ ist formell noch nicht validiert. Nach Angaben des Herstellers liegen Hinweise vor, dass einige Fragen in der Domäne Selbstversorgung für die Patienten wenig relevant sind.</p> <p>Der MPS-Gesundheitsfragebogen wurde während der Eingangsvisite sowie in Woche 12 und 24 und innerhalb einer Woche im Falle eines vorzeitigen Abbruchs von den Patienten oder deren Betreuer ausgefüllt (bei Patienten < 14 Jahre). Um die Variabilität zu minimieren, sollte der Fragebogen jeweils von derselben Person ausgefüllt werden. Zertifizierte Übersetzungen der Fragebögen lagen vor.</p> <p>Der Bogen umfasst 10 Domänen und insgesamt 52 Fragen zur Selbstversorgung und Mobilität. Es wurde abgefragt, ob die Patienten die verschiedenen Tätigkeiten ausüben konnten. Falls die Patienten dazu in der Lage waren sollten die Patienten oder Betreuer auf einer nummerierten, horizontalen Linie jeweils markieren, ob und inwieweit die Patienten beeinträchtigt sind (0 = überhaupt nicht schwierig bis 10 = extrem schwierig). Hinsichtlich der Mobilität wurde zusätzlich abgefragt, ob die Patienten einen Rollstuhl benutzen (nein, Rollstuhl, der geschoben werden muss, elektrischer Rollstuhl oder beides), falls ja, wie oft die Patienten einen Rollstuhl benutzen (weniger als die Hälfte, die Hälfte oder mehr als Hälfte der Zeit während der sich der Patient bewegt oder immer), ob sie Gehhilfen benutzen (ja/nein), falls ja welche Art von Gehhilfe (Stützapparat, Lagerungsothese oder Schienen; Krücken; Gehstock; Rollator) und wie oft die Gehhilfen benutzt werden (weniger als die Hälfte, die Hälfte oder mehr als Hälfte der Zeit während der sich der Patient bewegt oder immer). Dreizehn Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten bezogen sich auf das Ausmaß der Unterstützung der Patienten bei täglichen Aktivitäten durch die Betreuer (Patient ist unabhängig, benötigt minimale, moderate oder komplette Unterstützung). Die Aktivitäten schlossen Essen, Pflege, Baden, Ankleiden des oberen und unteren Körperbereichs, Toilettengang, Aufstehen (von Möbeln oder der Toilette), Fahren mit dem Auto (Ein-/Aussteigen, Sicherheitsgurt anlegen und Öffnen und Schließen der Autotür), ins Bett legen/vom Bett aufstehen oder im Bett Position wechseln, eine Badewanne betreten oder verlassen, Bewegung in Innenräumen (etwa 3-4 Zimmer, Öffnen und Schließen von Türen, Tragen von Gegenständen), Bewegung draußen (etwa 15 Autolängen auf ebener Fläche) und Treppensteigen (12-15 Stufen hinauf und hinunter gehen mit oder ohne Benutzung eines Handlaufs) ein.</p>

Morbidität	
	<p>Für die Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Unterstützung durch die Betreuer wurde jeweils ein Gesamtscore gebildet. In die Kalkulation des Gesamtscores zur Selbstversorgung wurden die Ergebnisse von 25 Fragen zu Essen/Trinken, Ankleiden, Baden, Pflege, Zähneputzen und Toilettengang einbezogen:</p> <p style="text-align: center;"><i>Score Selbstversorgung = Summe der Scores der ersten 27 Fragen dividiert durch 27 minus fehlende Fragen innerhalb dieser Fragen</i></p> <p>Aus 10 Fragen zur Mobilität, zum Gehen und Treppensteigen wurde ein Mobilitätsscore gebildet:</p> <p style="text-align: center;"><i>Mobilitätsscore = Summenscore aus den Fragen 28-32 und 35-39 dividiert durch 10 minus fehlende Fragen innerhalb dieser Fragen</i></p> <p>Obwohl die Fragen 33 und 34 die Mobilität betrafen (Benutzung eines Rollstuhls und von Gehhilfen) wurden diese bei der Kalkulation des Mobilitätsscore nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus den Antworten auf die Fragen 40-52 wurde ein Gesamtscore gebildet, der den Grad der Unterstützung der Patienten durch die Betreuer widerspiegelt.</p> <p>Ein höherer Wert zeigt größere Funktionseinschränkungen des Patienten an. Die Veränderung der Domänenscores zu Beginn der Studie bis Woche 24 wurde mittels ANCOVA analysiert. Die Ausgangswerte wurden als Kovariate und Behandlung, Altersgruppen und 6MWT-Kategorie zum Ausgangspunkt als Faktoren in das Modell eingegeben. Die Mittelwertdifferenzen und deren 95 %-KI zwischen den BMN 110-Gruppen und der Placebo-Gruppe wurden berechnet.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU legt dar, dass der MPS HAQ-Fragebogen Funktionen bei üblichen Alltagsaktivitäten oder die Selbstständigkeit des Patienten im Alltag erfasst, er aber nicht als klassisches Instrument der Lebensqualität eingestuft wird. Zudem wird ausgeführt, dass der MPS HAQ formell noch nicht validiert ist und bisher keine MCID bestimmt wurde. Der pU spricht jedoch von vorläufigen Untersuchungen, die gezeigt haben, dass die Domänen Mobilität und Unterstützung durch die Betreuer sensitiver sind, als die Domäne Selbstversorgung.</p> <p>Insgesamt wird die Funktion im Alltag bei einer mit zunehmender Behinderung assoziierten Erkrankung vom pU als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der pU gibt im Dossier an, dass der MPS HAQ nicht als klassisches Instrument der Lebensqualität eingestuft wird. Folglich wurde der Endpunkt im Dossier unter der Kategorie Morbidität erhoben. Es ist darauf hinzuweisen, dass dieses Vorgehen von den Angaben aus dem Studienbericht abweicht. Im Studienbericht wurde der MPS HAQ mit dem Ziel erhoben, die Lebensqualität zu erfassen "to evaluate the effect of 2.0 mg/kg/week Elosulfase alfa, compared with placebo, on quality of life as assessed by the MPS Health Assessment Questionnaire".</p> <p>Der pU hat für die Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Unterstützung durch die Betreuer jeweils separate Gesamtscores gebildet und diese Einteilung vorab im SAP bzw. Studienprotokoll definiert.</p> <p>Zwei Fragen zur Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen wurden bei der Berechnung des Gesamtmobilitätsscore nicht berücksichtigt. Die Fragen, 33 und 34, wurden, obwohl sie ebenfalls die Mobilität betrafen, gesondert ausgewertet. Diese Auswertung war nicht vorab geplant und stellt somit eine post-hoc-Analyse dar.</p> <p>Aufgrund fehlender Angaben zum Testinstrument wie u.a. zur standardisierten Erhebung, insbesondere in den entsprechenden Alterskohorten, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Erhebung und Auswertung des Instrumentes adäquat durchgeführt wurde.</p>

Morbidität	
	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der MPS HAQ wurde ursprünglich als klinisches Instrument bei MPS I-Patienten entwickelt. Zudem ist den Unterlagen des Herstellers zu entnehmen, dass der MPS HAQ anschließend zum Einsatz bei Patienten mit MPS VI adaptiert wurde und in der nicht-interventionellen Verlaufsstudie bei MPS IVA-Patienten (MorCAP-Studie) erfasst wird (Harmatz et al., 2013).</p> <p>Vom pU wurden keine Validierungsstudien zum MPS HAQ-Instrument bei MPS IVA-Patienten vorgelegt. Basierend auf einer eigenen orientierenden Recherche konnten keine Studien zur Validität des Instrumentes bei MPS IVA-Patienten oder anderer Typen der MPS identifiziert werden. Zudem wurden die vom pU angeführten Hinweise auf eine höhere Sensitivität einiger Domänen bzw. unterschiedlicher Relevanz für den Patienten mit keiner belastbaren Evidenz hinterlegt. Angaben der FDA aus dem Briefing-Dokument deuten darauf hin, dass die Änderungssensitivität des Instrumentes bei Patienten mit solch einer heterogen manifestierenden Erkrankung hinterfragt werden sollte (BioMarin, 2013). Die Aussage des Herstellers, dass derzeit keine formelle Bestimmung einer MCID existiert, scheint plausibel.</p> <p>Die Validität und Patientenrelevanz des MPS HAQ bei unterschiedlichen MPS-Typen (inkl. MPS IVA) ist daher insgesamt als unklar einzuschätzen.</p> <p>Die vom Patienten zu beantwortenden Fragen zur Selbstversorgung und zur Mobilität im Erhebungsinstrument MPS HAQ können als Indikator für Krankheitslast gewertet werden und damit im weitesten Sinne der Endpunktkategorie Morbidität zugerechnet werden. Inwieweit das Instrument jedoch aufgrund der genannten Limitationen, wie fehlender Validierungsstudie oder fraglicher Änderungssensitivität, ein geeignetes und valides Instrument zur Bewertung der Morbidität bei dieser Erkrankung ist, bleibt fraglich.</p>
Endpunkt	Anthropometrie (tertiärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die anthropometrischen Endpunkte waren im Studienprotokoll als zusätzliche Parameter und im statistischen Analyseplan als tertiärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die anthropometrischen Messungen wurden zu Beginn der Studie und nach 24 Wochen erhoben (innerhalb einer Woche bei einem möglichen Abbruch) und schlossen die Stehhöhe, Körperlänge, Sitzhöhe und das Körpergewicht ein.</p> <p>Die normalisierte Körpergröße im Stehen (z-Wert) wurde unter Verwendung der normativen Daten des CDC (2000) analysiert; die Analyse wurde auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt. 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 SD über bzw. unter dem Mittelwert. Der z-Score wurde für Körpergröße im Stehen gewählt, da er die durch das Alter bedingte Variabilität eliminiert und dadurch möglicherweise sensibler ist. Darüber hinaus sind z-Werte leichter als Maß der Krankheitsprogression interpretierbar.</p> <p>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). Die Wachstumsrate vor Studienbeginn wurde wie folgt bestimmt:</p> <p style="text-align: center;"><i>$[(z\text{-Score der Baseline-Stehhöhe}) - (z\text{-Score der Stehhöhe vor der Studie, aktuellster Wert nicht } > 2 \text{ Jahre vor Studieneintritt})] / \text{Zeit (in Jahren) zwischen den Messungen}]$</i></p>

Morbidität	
	<p>Die Wachstumsrate während der Studie wurde durch den Vergleich der z-Werte zwischen der Eingangsvisite und Woche 24 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>Bei männlichen Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weiblichen Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren wurde ein der Primäranalyse ähnliches ANCOVA-Modell mit einer zusätzlichen Baseline-Kovariate eingesetzt, um die z-Werte (Körpergröße im Stehen) und die Wachstumsrate zu analysieren. Andere anthropometrische Parameter wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Es wird vom pU beschrieben, dass bei einer Erkrankung, die sehr häufig mit Kleinwuchs verbunden ist, davon ausgegangen werden kann, dass Änderungen der Körpergröße für die Patienten von sehr hoher klinischer Relevanz sind. Studienevidenz für diese Argumentation wird im Dossier nicht dargelegt.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Erhebung unterschiedlicher anthropometrischer Parameter und einer Adjustierung nach Alter und Geschlecht inkl. der Angabe entsprechender z-Werte erscheint plausibel.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der pU erhebt in seiner Studie unterschiedliche anthropometrische Parameter. Die Parameter Wachstumsrate, Größe im Stehen, Sitzhöhe und das Gewicht können, insbesondere bei Kindern, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Der pU gibt jedoch ausschließlich z-Werte für den Parameter Stehhöhe (standing height) und die Wachstumsrate an. Eine fundierte Begründung, weshalb für die weiteren Parameter keine z-Werte berechnet wurden, lässt sich aus den Unterlagen nicht entnehmen. Es ist darauf hinzuweisen, dass die alleinige Angabe des Gewichts in Kilogramm (kg) weniger aussagekräftig ist und neben den genannten z-Werten, Angaben zum Body Mass Index (BMI) relevanter einzustufen sind. Diese Angaben liegen jedoch nicht vor.</p>
Endpunkt	Keratansulfat (KS)-Spiegel im Urin (normalisiert auf Kreatinin), jeweils Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 (sekundärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der Kreatinin-normalisierte KS-Gehalt im ersten Morgenurin wurde quantitativ bestimmt. Urinproben zur Bestimmung des KS wurden während der Eingangsuntersuchung (Mittelwert aus zwei Messungen an 2 Tagen), in Woche 2 und 4 und danach alle 4 Wochen sowie innerhalb einer Woche nach einem möglichen Studienabbruch (jeweils Einzelproben) entnommen. Der normalisierte KS-Gehalt wurde aus dem Quotienten aus KS im Urin und Kreatinin im Urin gebildet. Die uKS-Gehalte wurden in einem zentralen Labor in den USA bestimmt.</p> <p>Da der uKS-Gehalt bei Morquio-Patienten stark vom Alter abhängt, wurde die prozentuale Änderung in Woche 24 in der primären Wirksamkeitsanalyse ausgewertet. Die absolute und prozentuale Änderung des normalisierten uKS in Woche 24 verglichen mit Baseline wurde mittels eines ANCOVA-Modells mit der kontinuierlichen Kovariate normalisiertes uKS bei der Baseline-Visite und den Faktoren Behandlung, 6MWT-Stratifizierung (≤ 200 m, > 200 m) und Altersgruppen (5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre) analysiert. Die Elosulfase alfa-Gruppen wurden jeweils mit Placebo verglichen und signifikante Gruppenunterschiede mittels t-Test im ANCOVA-Modell</p>

Morbidität	
	<p>evaluiert.</p> <p>Um der Multiplizität Rechnung zu tragen wurde hinsichtlich der sekundären Endpunkte stufenweise vorgegangen: Die Ergebnisse des 3MSCT wurden zuerst ausgewertet und die Ergebnisse des normalisierten uKS durften nur dann als signifikant bezeichnet werden, wenn das Ergebnis des 3MSCT signifikant war.</p> <p>Der Endpunkt uKS stellt jedoch einen Surrogatparameter dar, aus diesem Grund ist dieser Endpunkt nicht direkt bewertungsrelevant.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die uKS-Elimination wurde vom pU als supportiver Parameter gewertet, mit der Begründung, dass das uKS das zugrunde liegende pathologische Geschehen widerspiegelt und sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der uKS-Ausscheidung und der Schwere der Erkrankung sowie der Krankheitsprogression ergeben.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der pU untermauert die Validität des uKS auf Basis der derzeit noch laufenden multinationalen, prospektiven Querschnittsstudie (MorCAP). Diese Studie hat zum Ziel, den natürlichen Verlauf unbehandelter MPS IVA-Patienten zu charakterisieren. Derzeit liegen Daten von 325 Patienten mit bestätigter MPS IVA-Diagnose aller Altersgruppen und Schweregrade vor. Auf Basis der vorläufigen Ergebnisse beschreiben die Studienautoren, dass ein hoher uKS-Spiegel eine rascher voranschreitende Erkrankung anzeigen könnte. Es wird allerdings angemerkt, dass weitere longitudinale Daten erforderlich sind, um den prognostischen Wert von uKS und die Assoziation zwischen diesem Biomarker und dem klinischen Verlauf definitiv zu bestimmen.</p> <p>Wie bereits in den Ausführungen des pU beschrieben, liegen derzeit keine ausreichenden Nachweise einer definitiven Assoziation zwischen dem Surrogatparameter uKS-Ausscheidung und der Schwere der Erkrankung sowie dem klinischen Verlauf vor. Die Validität und unmittelbare Patientenrelevanz der uKS-Ausscheidung bleibt fraglich und wird daher in der weiteren Bewertung nicht weiter berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Hörvermögen (mittels Audiometrie) (explorativer, tertiärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Audiometrische Messungen wurden zu Baseline und Woche 24 durchgeführt mit der Zielsetzung, Effekte einer Therapie mit Elosulfase alfa auf das Hörvermögen (anhand Schwellenwerte und unterschiedlicher Frequenzen) in 3 Zentren zu beurteilen. Die Zentren wurden anhand einer vorherigen Teilnahme an audiometrischen Tests innerhalb der MOR-001-Studie basierend auf der Verfügbarkeit hinsichtlich einer Ausrüstung und Know-how ausgewählt.</p> <p>Die audiometrischen Untersuchungen wurden im Amendement 1 (vor Studienbeginn) ergänzt. Der Endpunkt Hörvermögen ist dabei als explorativer Endpunkt (tertiärer Endpunkt) definiert.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU führt diesen Endpunkt nicht unter den für ihn als patientenrelevante Endpunkte erachteten Endpunkten für die Bewertung des Zusatznutzens auf. Es werden auch keine weitere Angaben/Ergebnisse im Dossier dargestellt.</p> <p>Dennoch führt der pU grundsätzlich in seinem Dossier an, dass prinzipiell auch andere in der Studie erhobene tertiäre Endpunkte als patientenrelevant eingestuft werden können.</p>

Morbidität	
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Allgemein werden in der Medizin unter Audiometrie Untersuchungsverfahren bezeichnet, mit denen sich die Funktion des Hörorgans überprüfen lässt. Dem Arzt stehen dabei viele unterschiedliche Höruntersuchungen zur Verfügung. Man unterscheidet zwischen subjektiven und objektiven Hörtests. Erstere sind z.B. auf die Mithilfe des Probanden angewiesen, letztere benötigen diese nicht. Die unter diesen subjektiv und objektiv fallenden Verfahren, können allgemein als etablierte Methoden angesehen werden; dennoch macht der pU keine detaillierten Angaben darüber, mit welcher Untersuchungsmethode das Hörvermögen erhoben wurde. Die genaue Erhebung dieses Endpunktes bleibt daher unklar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Grundsätzlich kann eine starke Verminderung des Hörvermögens zu einer Einschränkung des Spracherwerbs und möglicherweise zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der kognitiven, emotionalen und psychosozialen Entwicklung eines Menschen, insbesondere eines Kindes, führen. Der Endpunkt Hörvermögen kann daher als patientenrelevant eingestuft werden.</p> <p>Aufgrund der selektiven Auswahl der Zentren konnten lediglich audiometrische Angaben aus Nordamerika erhoben werden. Für Deutschland liegen diesbezüglich keine Daten vor. Die Erhebungsmethode ist nicht angegeben. Zudem lassen u.a. die geringe Fallzahl in den Gruppen (9 Placebo vs. 7 Elosulfase alfa) keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist daher begrenzt. Der Endpunkt wird daher nicht weiter in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Für die patientenrelevante Kategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass ein validiertes Instrument bzw. validierte Responsekriterien zur Erfassung der Lebensqualität derzeit bei MPS IVA-Patienten nicht existieren.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (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, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u> “

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Inzidenz nicht schwerwiegender und schwerwiegender UE
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>In Übereinstimmung mit der ICH wurde jedes ungünstige oder nicht beabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormale Laborbefunde), jedes Symptom und jede Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfpräparate als UE dokumentiert; unabhängig davon ob das Ereignis mit den Prüfpräparaten in Zusammenhang stand oder nicht. Als UE war auch jede zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung oder Verletzung, die eine Exazerbation vorbestehender Erkrankungen darstellte, definiert. Es wurden nur behandlungsspezifische (treatment-emergent) UE erfasst. Ein behandlungsspezifisches UE war definiert als ein UE, welches nach Behandlungsbeginn neu aufgetreten ist oder dessen Schwere sich nach Behandlungsbeginn verschlimmerte. Falls das Datum des Auftretens eines UE nicht bekannt war, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft. Die UE sollten vorzugsweise als Diagnose und nicht als einzelne mit dieser Diagnose assoziierte Symptome kodiert werden (z.B. Überempfindlichkeit statt Urtikaria, Erbrechen und Schüttelfrost). Die Prüfärzte bewerteten die klinische Relevanz von Laborveränderungen, und jede klinisch signifikante Laborveränderung sollte als UE dokumentiert werden. Klinisch signifikante Veränderungen während der körperlichen Untersuchung im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung sollten ebenfalls als UE gemeldet werden. Zu jeder Visite wurden die Patienten befragt, ob seit der letzten Visite UEs neu aufgetreten sind oder fortbestehen.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE) wurden vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Visite und nicht schwerwiegende UE vom Start der Infusion in Woche 0 bis zur letzten Visite erfasst. Falls ein nicht schwerwiegendes Ereignis zu Studienende nicht abgeklungen war (Ausgangstatus wieder hergestellt oder Stabilisierung mit der Erwartung eines chronischen Verlaufs), entschieden der Prüfarzt und der klinische Monitor gemeinsam, ob eine Nachbeobachtung erforderlich ist. Bei neu aufgetretenen oder bestehenden SUE konnte es erforderlich sein, diese auch über den Berichtszeitraum der Studie hinaus zu beobachten.</p> <p>Die Prüfärzte bewerteten die Schwere der UE, einen möglichen Zusammenhang mit den Prüfpräparaten (kein Zusammenhang, möglicher oder wahrscheinlicher Zusammenhang) und ob das Ereignis den Kriterien eines SUE entsprach. Der Schweregrad der UE wurde als mild (keine Beeinträchtigung üblicher Aktivitäten), mittelschwer (Patient bei üblichen Aktivitäten etwas beeinträchtigt) oder schwer (Patient ist zu üblichen Aktivitäten nicht fähig) klassifiziert. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einem UE und dem Prüfpräparat wurde angenommen, wenn das Ereignis in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung stand und das Ereignis gleichermaßen gut durch andere Faktoren oder Gründe erklärt werden konnte. Ein wahrscheinlicher Zusammenhang lag vor, wenn das Ereignis in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung stand und das Ereignis eher durch die Exposition mit dem Prüfpräparat als durch andere Faktoren oder Gründe erklärt werden konnte.</p> <p>Ein SUE war definiert als ein Ereignis, welches:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist, d.h. das Ereignis setzt den Patienten unmittelbar dem Risiko aus, an dem Ereignis zu sterben. Diese Definition schloss keine Ereignisse ein, die zum Tod geführt haben könnten, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären. • eine Hospitalisierung erfordert oder eine bereits bestehende Hospitalisierung

Unerwünschte Ereignisse	
	<p>verlängert. Eine Hospitalisierung für weniger als 24 h oder mit dem Ziel, einen i.v.-Katheter zur Verabreichung der Prüfpräparate anzulegen, wurde nicht als SUE bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu dauerhafter oder signifikanter Behinderung oder Invalidität führt, d.h. ein Ereignis, das zu einer bedeutsamen Störung der Fähigkeit des Patienten, übliche Lebensfunktionen auszuüben führt. • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zieht, • anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wird. <p>Die UE wurden durch den Sponsor auf Basis der in den CRFs eingegebenen UE entsprechend MedDRA (Version 15.0) nach Organsystem und PT kodiert. In die Sicherheitsanalyse wurden alle Patienten, die Elosulfase alfa oder Placebo während der Studie erhalten hatten, eingeschlossen. Hierbei wurde das tatsächlich erhaltene Dosisregime (höchste Dosisfrequenz) analysiert. Fehlende Informationen zu UE wurden konservativ gehandhabt. Fehlende Daten zu UE wurden eingegeben, wenn die vorliegenden Teilinformationen andeuteten, dass das UE wahrscheinlich behandlungsspezifisch war.</p> <p>Ein in einer Kausalitätsbewertung möglicher oder ein wahrscheinlicher Zusammenhang eines UE mit der Behandlung wurde als therapieassoziiertes Ereignis (drug-related) eingestuft.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Nebenwirkungen stellen einen Aspekt der therapiebedingten Morbidität dar und sind daher unmittelbar patientenrelevant. Bei der Bewertung wurden insbesondere die unter ERT häufig auftretenden Infusionsreaktionen sowie schwerwiegende UE berücksichtigt.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Inzidenz nicht schwerwiegender und schwerwiegender UE ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (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, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
Endpunkt	Inzidenz von Überempfindlichkeits- und mit der Infusion assoziierten Reaktionen (IAR)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und weniger schwere allergische Reaktionen wurden als potentielle Risiken besonderen Interesses von Elosulfase alfa identifiziert. Eine Anaphylaxie war entsprechend der seitens des National Institute of Allergy and Infectious Disease und des Food Allergy and Anaphylaxis Network vorgeschlagenen Kriterien definiert.</p> <p>Die Inzidenz von Infusionsreaktionen (IAR, infusion-associated reactions) wurde nach Schwere und Behandlungsgruppe dokumentiert. Alle UE einschließlich Anaphylaxie, Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen, die nach Start der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten, wurden als IAR eingestuft, unabhängig davon, ob das Ereignis nach Meinung des Prüfarztes mit der Behandlung in Zusammenhang stand oder nicht. Symptome einer Infusionsreaktion konnten Fieber, Schüttelfrost/Rigor, Hautsymptome (Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag), respiratorische Symptome (Dyspnoe, Keuchen, Stridor), gastro-intestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen) und/oder</p>

Unerwünschte Ereignisse	
	<p>kardiovaskuläre Veränderungen (Hypotonie, Hypertonie) einschließen. Eine IAR konnte auch dann vorliegen, wenn ein Patient z.B. innerhalb eines Tages nach der Infusion stürzte und sich Verstauchungen zuzog. Den Studienzentren wurde ein SMP (Safety-Management Plan) zur Verfügung gestellt, der die Prüfarzte dabei unterstützen sollte, Überempfindlichkeitsreaktionen und IAR zu erkennen, zu handhaben, zu klassifizieren und zu berichten. Zudem fanden monatliche Telefonkonferenzen zwischen dem klinischen Monitor und den Prüfarzten statt.</p> <p>Ein unabhängiges Komitee (Allergic Reaction Review Board, ARRB) bestehend aus Ärzten, die nicht unmittelbar an der Studie beteiligt waren, wurde eingesetzt, um schwere und schwerwiegende Infusionsreaktionen zu begutachten. Die Daten zu Infusionsreaktionen wurden hinsichtlich des Zeitpunkts ihres Auftretens (während der Infusion), der Notwendigkeit, die Infusion zu unterbrechen oder abubrechen, der Notwendigkeit, die Studie zu unterbrechen oder abubrechen und der Notwendigkeit medizinischer Interventionen (i.v. Steroide, i.v. Antihistaminika, i.v. Lösungen oder Sauerstoff) ausgewertet. Um mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie zu identifizieren, wurde eine breite standardisierte MedDRA-Abfrage (Algorithmen: anaphylaktische Reaktion und Angioödem) unter Verwendung zuvor festgelegter PTs initiiert. Die Algorithmen die verwendet wurden, um spezifische PTs zu identifizieren, unterschieden sich zwischen den beiden Suchabfragen. Es war möglich, dass eine bestimmte Gruppe von UE vorliegen musste, um als relevantes PT identifiziert zu werden. Daher konnte ein PT, wie z.B. Urtikaria, durch beide Recherchen identifiziert werden, aber nicht notwendigerweise mit derselben Inzidenz und Häufigkeit. Zusätzlich wurden Infusionsreaktionen (Infusion-related reactions) nach MedDRA auf PT-Ebene recherchiert.</p> <p>Blutproben zur Bestimmung der Immunogenität wurden zum Ausgangspunkt, Baseline, in Woche 2 und 4 und danach alle 4 Wochen entnommen. Die Immunogenität wurde unter Einsatz validierter Tests bei allen Patienten geprüft. Diese schlossen die gesamten Antikörper, neutralisierende Antikörper (NAK), IgG, IgE, IgM und gesamtes IgE (nur Ausgangswert) ein. NAK, IgG und IgM wurden nicht bestimmt, wenn der Test auf gesamte Antikörper negativ war. Diese Daten werden aus rein informativen Gründen berichtet und fließen nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ein, da die Patientenrelevanz nicht ableitbar ist.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Nebenwirkungen stellen einen Aspekt der therapiebedingten Morbidität dar und sind daher unmittelbar patientenrelevant. Bei der Bewertung wurden insbesondere die unter ERT häufig auftretenden Infusionsreaktionen sowie SUE berücksichtigt.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts Inzidenz von IAR ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (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, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die Endpunkte 6MWT, 3MSCT (Ausdauer beim Treppensteigen), MPS HAQ (Fragebogen zu Alltagsaktivitäten), anthropometrische Parameter (Stehhöhe, Gewicht, Wachstumsrate), respiratorische Funktion, UE/SUE und Überempfindlichkeitsreaktionen und IAR ein. Als Datenquellen dienen der Studienbericht zur Studie MOR-004, das Herstellerdossier und die Zulassungsunterlagen von Elosulfase alfa. Zusätzlich werden in einem separaten Abschnitt Zwischenergebnisse der Verlängerungsstudie MOR-005 für die berücksichtigten Endpunkte (sofern vorhanden) dargestellt.

Für die Endpunktauswertungen wurden primär folgende Populationen verwendet:

- Intention-to-treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten
- Safety-Population: Alle Patienten die im Verlauf der Studie eine Studienmedikation bekommen haben (entweder Elosulfase alfa oder Placebo)

Von den in der ITT-Population betrachteten Patienten, brach lediglich ein Patient unter der Therapie mit Elosulfase alfa die Studie ab. Eine dauerhafte Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation trat bei keinem Patienten auf. (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zu Patientenpopulation

MOR-004	Elosulfase alfa	Placebo
Randomisierte Patienten (N)	58	60
ITT-Population; n (%)	58 (100%)	59 ¹⁾ (100%)
Sicherheitspopulation; n (%)	58 (100%)	59 (100%)
Patienten, die die Studie abschlossen	57 (98,3%)	59 (100%)
Patienten, die die Studie abbrachen	1 (1,7%)	0 (0%)
Patienten, die die Behandlung abschlossen ²⁾	58 (100%)	59 (100%)
Patienten, die permanent die Behandlung abbrachen	0 (0%)	0 (0%)

¹⁾ Ein Patient der Placebogruppe, der nicht behandelt worden war, da die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte, wurde aus allen Analysen ausgeschlossen.

²⁾ Beinhaltet alle Patienten, die nicht permanent die Behandlung mit der Studienmedikation abbrachen.

Insgesamt war die durchschnittliche Dauer und Dosierung der Behandlung vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Dabei betrug die mittlere Dauer unter Elosulfase alfa 23,6 Wochen (Standardabweichung (SD): 3,0) und 24,0 Wochen (SD: 0,2) unter Placebo. Die mittlere Dosierung unter Elosulfase alfa lag bei 2,0 mg/kg (SD: 0,1) und bei 2,0 mg/kg (SD: 0,0) unter Placebo. Auch die anderen Angaben wie die mittlere Dosierung pro Studienteilnehmer waren ähnlich zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Dauer der Behandlung (Safety-Population)

MOR-004	Elosulfase alfa (n=58)	Placebo (n=59)
Gesamtbehandlungsdauer¹⁾ (Wochen)		
n	58	59
Mittelwert (SD) / Median	23,6 (3,0) / 24,0	24,0 (0,2) / 24,0
Min; Max	1; 25	23,7; 25
Mittlere wöchentliche Dosierung/Proband (mg/kg)		
n	58	59
Mittelwert (SD) / Median	2,0 (0,1) / 2,0	2,0 (0,0) / 2,0
Min; Max	1,7; 2,1	1,8; 2,0
Gesamtdosierung/Proband (mg/kg)		
n	58	59
Mittelwert (SD) / Median	46,2 (6,2) / 48,0	47,6 (0,8) / 48,0
Min; Max	1,8; 48,1	44,1; 48,1

¹⁾ Study drug exposure (in week) is defined (last infusion date - first infusion date + 7)/7.

Morbidität

6-Minuten Gehstrecke

Der 6MWT wurde zu zwei Zeitpunkten in der Studie erhoben (Woche 12 und 24). Die mittlere Gehstrecke lag zu Beginn der Studie in der Placebo-Gruppe bei 211,9 m (SD: 69,9) bzw. bei 203,9 m (SD: 76,3) unter Elosulfase alfa. Die mittlere Änderung der Gehstrecke im 6MWT von Baseline bis Woche 24 betrug unter Elosulfase alfa 36,5 m und 13,5 m unter Placebo (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Änderung von Baseline zu Woche 24; deskriptive Statistik aufgrund arithmetischer Mittelwerte; ITT-Population)

Primärer Endpunkt: 6 MWT					
MOR-004	n	6MWT-Baseline (m) Mittelwert (SD) Median (Min-Max)	6MWT 24 Wochen (m) Mittelwert (SD)	Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) Mittelwert (SD)	Änderung von Baseline bis Woche 24 (%) Mittelwert (SD)
Placebo	59	211,9 (69,9) 228,9 (36,2-312,2)	225,4 (83,2) 229,4 (50,6-501,0)	13,5 (50,6) 9,9 (-99,2-220,5)	8,7 (28,8) 3,8 (-45,6-105,4)
Elosulfase alfa	58	203,9 (76,3) 216,5 (42,4-321,5)	240,0 (86,6) 251,0 (52,0-399,9)	36,0 (58,1) 20,0 (-57,8-228,7)	23,8 (44,4) 10,0 (-38,7-257,9)

Insgesamt zeigte sich im ANCOVA-Modell ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Gabe von Elosulfase alfa verglichen mit Placebo ($p=0,0174$ nach Hochberg-Adjustierung für Multiplizität). Der geschätzte Behandlungseffekt, adjustiert für die Kovariaten Altersgruppe und 6MWT-Kategorie zu Beginn der Studie, betrug dabei nach 24 Wochen 22,5 m [95 %-KI 4,0;40,9] in der Elosulfase alfa-Gruppe gegenüber der Placebogruppe (siehe Tabelle 16). Dieser positive Effekt war dabei bereits in Woche 12 (23,7 m Elosulfase alfa vs. 12,7 m Placebo) erkennbar und nahm bis zu Woche 24 weiter zu (siehe Abbildung 2).

Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (mittlere absolute Änderung von Baseline zu Woche 24 aufgrund von LSM-Schätzwerten; ANCOVA Primäranalyse¹; ITT-Population)

Primärer Endpunkt: 6 MWT						
MOR-004	n	6MWT-Baseline (m) LSM [95 %-KI]¹⁾	6MWT 24 Wochen (m) LSM [95 %-KI]²⁾	Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) LSM [95 %-KI]²⁾	Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) Placebo minus Elosulfase alfa LSM [95 %-KI]²⁾	p-Wert (t-Test)³⁾ Placebo vs. Elosulfase alfa²⁾
ANCOVA (ITT, Primäranalyse)						
Placebo	59	213,4 [194,8;232,0]	209,5 [193,1;226,0]	13,6 [0,6;26,5]	22,5 [4,0; 40,9]	0,0174
Elosulfase alfa	58	202,3 [183,6;221,0]	223,6 [206,8;240,5]	36,0 [22,9;49,1]		

¹⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des 6MWT zu Baseline mit den Variablen (model terms) Behandlung und Altersgruppe.

²⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des 6MWT zu Woche 24 mit den Variablen (model term) Behandlung, 6MWT-Kategorie zu Baseline und Altersgruppe

³⁾ p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Um einen Typ I-Fehler von 0,05 einzuhalten, wurde die Multiplizität nach Hochberg adjustiert. Nach dieser Hochberg-Adjustierung, wurden die Ergebnisse als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte $< 0,05$ (Vergleich beider Dosisgruppen mit Placebo) oder ein p-Wert (Vergleich einer Dosisgruppe mit Placebo) $< 0,025$ lagen. Die Power wurde mit 90 % für einen mittleren Unterschied im 6MWT von 40 m bei einer SD von 65 m kalkuliert.

Abkürzungen: LSM: Least Squares Mean Change Difference = LS Mean Change from Baseline of BMN 110 group - LS Mean Change from Baseline of placebo group. By Hochberg multiplicity adjustment principle (siehe Fußnote 3).

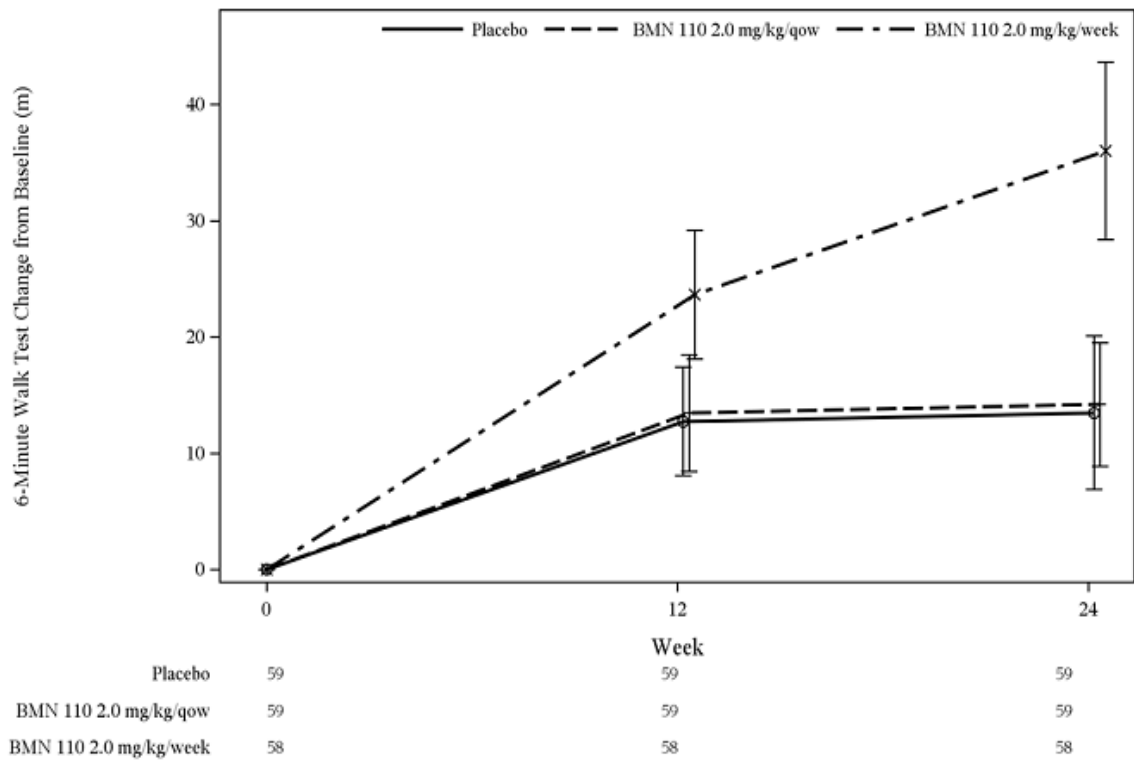


Abbildung 2: Änderung der Gehstrecke im 6MWT über die Zeit bis Woche 24 (ITT-Population)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren denen der ITT-Population ähnlich. Es lagen zum Studienbeginn für alle Patienten die Ergebnisse beider Messungen des 6MWT vor. Lediglich für einen Patienten musste nach 24 Wochen eine Imputation fehlender Werte vorgenommen werden. Dies führte jedoch zu keiner wesentlichen Änderung der Ergebnisse, verglichen mit denen der Primäranalyse (observed cases: 23,0 m; 95 %-KI: 2,9;43,1; N=57 Elosulfase alfa vs. N=58 Placebo). Zusätzlich wurden unterschiedliche Responderanalysen durchgeführt. Ergebnisse der Auswertungen unter Einsatz kategorialer Response-Kriterien (mittels Delphi-Studie vor Studienbeginn spezifiziert) zeigten zwar, dass die relativen Response-Raten der beiden Gruppen groß waren, jedoch wurde keine statistische Signifikanz für den Gruppenunterschied erreicht ($p=0,0603$ bzw. $p=0,0950$) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Responder-Analyse basierend auf den Delphi-Kriterien; ITT; observed cases; post-hoc-Analyse)

Gruppe	n/N (%)	Elosulfase alfa vs. Placebo OR ¹⁾ (95 %-KI)	p-Wert
> 15 % relative Verbesserung bis Woche 24 (Ausgangsgehstrecke 30-325 m)			
Placebo	18/59 (30,5)	-	-
Elosulfase alfa	26/57 (45,6)	2,14 (1,0, 4,7)	0,0603
Relative Verbesserung abhängig von Ausgangsgehstrecke²⁾			
Placebo	20/59 (33,9)	-	-
Elosulfase alfa	27/57 (47,4)	1,9 (0,9, 4,2)	0,0950

¹⁾ Die OR entspricht dem Verhältnis der Odds-Rate von Elosulfase alfa gegenüber Placebo. Die OR wurde mittels eines Logit-Modells adjustiert für Altersgruppen und 6MWT-Baseline-Kategorie berechnet.

²⁾ Responder-Kriterien: > 20 % Änderung bei einer Ausgangsgehstrecke zwischen 30 und < 100 m, 15 % bei einer Ausgangsgehstrecke von 100 bis < 200 m und 10 % bei einer Ausgangsgehstrecke von 200 bis 325 m.

In einer weiteren Responderanalyse mittels der kumulativen Verteilungsfunktion (KVF) zeigte sich eine deutliche Trennung der individuellen Gehstreckenveränderungen zwischen den beiden Gruppen über das gesamte Responder-Kontinuum (siehe Abbildung 3).

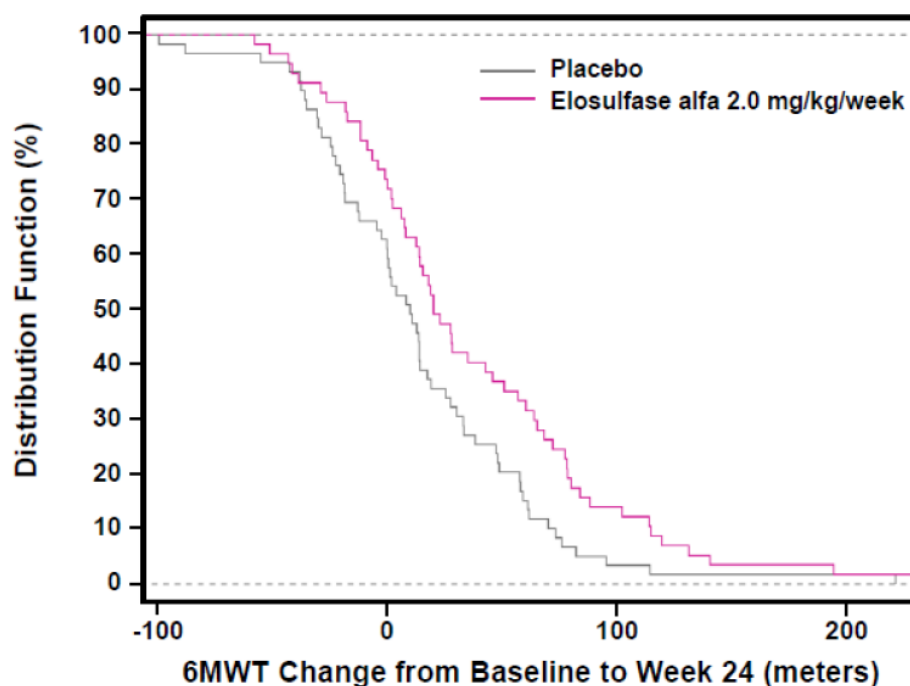


Abbildung 3: Responderanalyse des 6MWT: KVF der Veränderung von Baseline bis Woche 24 (ITT-Population)

Als quantitatives Maß für den Unterschied der Gehstreckenverbesserung zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde vom pU die Wilcoxon-Mann-Whitney-Effektgröße (MW-AUC) herangezogen, indem die Responderaten aus der kontinuierlichen Verteilungsfunktion für die

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Elosulfase alfa

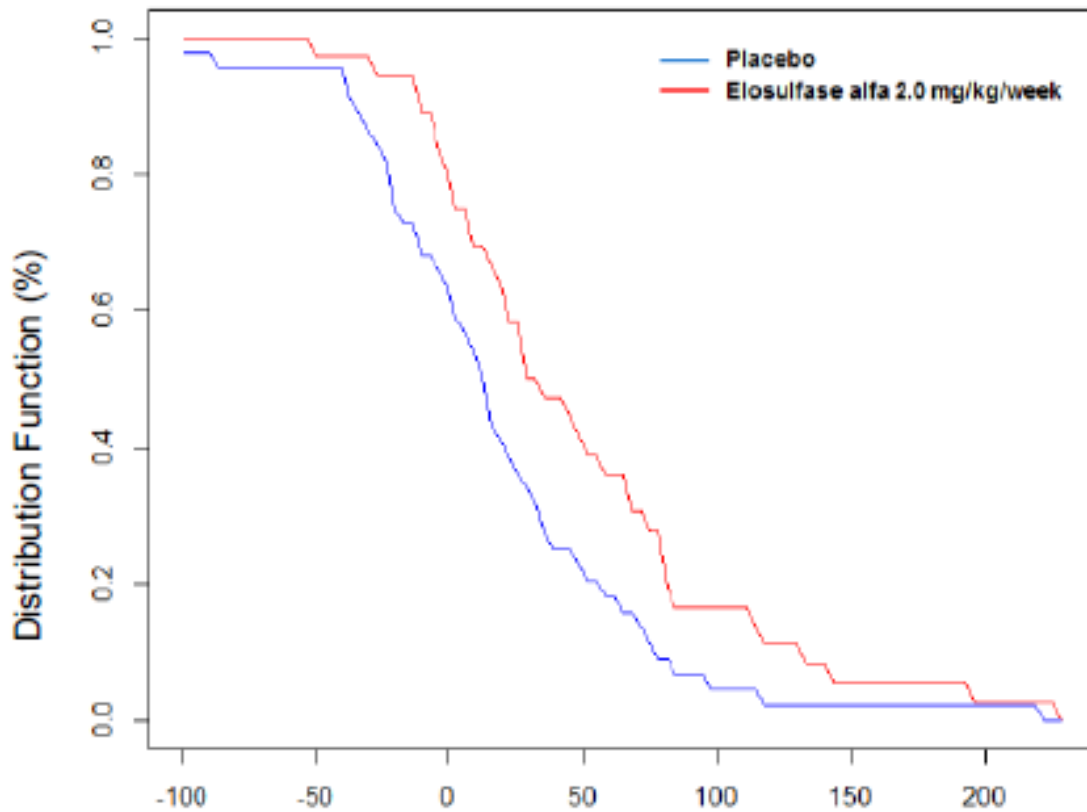
Placebogruppe grafisch gegen die Responderaten aus der Elosulfase alfa-Gruppe aufgetragen werden. Hieraus wird die Fläche unter der Kurve (AUC) im Vergleich zur Diagonalen (im Falle von identischen Responderaten in beiden Gruppen) berechnet. Eine Überlegenheit unter der Intervention gegenüber Placebo wird dabei durch eine Fläche (Mann-Whitney-AUC) von $> 0,5$ repräsentiert. Die Auswertung der Mann-Whitney-Statistik zeigte eine signifikante Überlegenheit der Gehstreckenänderungen für die gesamte mit Elosulfase alfa behandelte Patientengruppe gegenüber der Placebogruppe (MW: 0,6 (95 %-KI: 0,5;0,7)) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (Gesamtpopulation; Post-hoc-Analyse)

Statistik	Elosulfase alfa	Placebo
N	58	59
Mean Rank	65,9	52,2
$P(X < Y) + 0,5 P(X = Y)$ [=AUC]	0,6	
95 %-KI	0,5;0,7	

Auch die durch den pU vorgenommene Umwandlung der MW-Effektgröße in ein OR und anschließend in relative Risiken zeigen signifikante Vorteile in Bezug auf die Verbesserung der Gehstrecken für die mit Elosulfase alfa behandelten Patienten gegenüber der Placebogruppe (RR abgeleitet von OR: 2,0; 95 %-KI: 1,1;4,1).

Zusätzlich wurden, mit dem Ziel potentielle Effektmodifikatoren zu identifizieren bzw. den geforderten Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nachzukommen, eventuelle Effektunterschiede zwischen der weißen Patientenpopulation und der gesamten Studienpopulation untersucht. Zur Auswertung wurden alle weißen Patienten in der Placebogruppe (N=44) und in der mit Elosulfase alfa behandelten Patienten (N=36) betrachtet und eine erneute Responderanalyse mittels der KVF durchgeführt (siehe Abbildung 4).



6MWT Change from Baseline to Week 24 (meters)

Abbildung 4: Responder-Analyse des 6MWT: KVF der Veränderung von Baseline bis Woche 24 (Weiße-Population)

Die Ergebnisse der Mann-Whitney-Statistik zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehstrecken in der mit Elosulfase alfa behandelten weißen Population gegenüber der mit Placebo behandelten weißen Population (MW: 0,7 (95 %-KI: 0,5;0,8)). Der Effekt war dabei numerisch größer verglichen mit dem Unterschied in der Gesamtpopulation. Die anschließende Umwandlung in ein OR bzw. RR zeigte auch in dieser Subpopulation einen signifikanten Vorteil unter Elosulfase alfa (siehe Tabelle 19).

Der pU beschreibt, dass er diese Methodik (basierend auf dem Vorgehen des IQWiG) zwar nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen hat. Dennoch weist er darauf hin, dass das obere Band des Konfidenzintervalls sämtlicher RR unter dem Schwellenwert von 0,9 liegt und daher auch nach IQWiG-Methodik zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die weiße Population ein beträchtlicher Zusatznutzen festzustellen ist.

Tabelle 19: Ableitung des relativen Risikos aus dem Odds Ratio (weiße Population; post-hoc-Analyse)

RR derived from OR OR (= β): 2,6456 (95 %-KI: 1,2178;6,6101)				Invertiertes Relatives Risiko OR (= β): 0,3780 (95 %-KI: 0,1513;0,8212)			
CER	Interpolierte Gehstreckenveränderung (Meter)	RR (CER)	RR (CER) unteres Limit	RR (CER) oberes Limit	RR	RR unteres Limit	RR oberes Limit
0,0500	≥ 95,1	2,4	1,2	5,2	0,4	0,2	0,8
0,1000	≥ 75,6	2,3	1,2	4,2	0,4	0,2	0,8
0,2000	≥ 57,7	2,0	1,2	3,1	0,5	0,3	0,9 ¹⁾
0,3000	≥ 33	2,0	1,1	2,5	0,6	0,4	0,9 ¹⁾
0,4000	≥ 19	1,6	1,1	2,0	0,6	0,5	0,9 ¹⁾

¹⁾ Die Angaben sind gerundet. Der ursprüngliche Wert liegt knapp unter 0,9.

Ausdauer im 3MSCT

Die Mehrzahl der Patienten war in der Lage, an beiden Tests zu allen Untersuchungszeitpunkten teilzunehmen und diese abzuschließen. Die Anzahl an Patienten, die den Test nicht durchführen konnten, war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Bei drei Patienten der Placebogruppe (5,1 %) lagen für beide Tests zur Eingangsvisite und in Woche 24 keine Daten vor. Drei der Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt wurden, führten die Tests zur Eingangsvisite nicht aus (5,2 %). Von diesem nahmen zwei Patienten (3,4 %) nicht an den Tests in Woche 24 teil (der dritte Patient nahm an dem Test nach vorzeitiger Beendigung nicht teil). In beiden Gruppen war die Nichtteilnahme damit begründet, dass sie körperlich nicht in der Lage waren, den Test auszuführen (in der Analyse wurden diese Werte auf 0 gesetzt).

Die Anzahl der Patienten, die den 3MSCT nicht abschlossen hatte, war ebenfalls vergleichbar zwischen beiden Gruppen (2 Patienten in der Placebogruppe (3,4 %) und 3 Patienten in der Elosulfase alfa-Gruppe (5,2 %)). Die primären Gründe dafür waren Erschöpfung und Schmerzen.

Zu Beginn der Studie war die Ausdauer im 3MSCT zwischen beiden Gruppen ähnlich (Mittelwert: 30,0 Stufen/min (SD: 14,1) Placebo vs. 29,6 (SD: 16,4) Elosulfase alfa) (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (Änderung von Baseline bis Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik)

3MSCT					
MOR-004	n¹⁾	3MSCT Baseline (Stufen/min) Mittelwert (SD)	3MSCT 24 Wochen (Stufen/min) Mittelwert (SD)	Änderung von Baseline bis Woche 24 (Stufen/min) Mittelwert (SD)	Änderung von Baseline bis Woche 24 (%) Mittelwert (SD)
Placebo	59	30,0 (14,1)	33,6 (18,4)	3,6 (8,5)	11,4 (24,1)
Elosulfase alfa	58	29,6 (16,4)	34,3 (18,7)	4,7 (8,0)	25,7 (46,1)

¹⁾ Prozentuale Änderung bis Woche 24: n=56 Placebo, n=55 BMN 110 pro Woche

Verglichen mit Placebo wurde innerhalb von 24 Wochen ein numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, größerer Effekt ($p=0,49$) bezüglich einer Verbesserung in der Ausdauer der Patienten unter Elosulfase alfa gezeigt (siehe Tabelle 21).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der unterstützenden Responderanalysen (mittels der KVF und Delphi-Kriterien (z.B. 20 % Veränderung zu Baseline: $N=26/57$ (45,6 %); $p=0,023$; Post-hoc-Analyse) waren denen der Primäranalyse ähnlich und gleichgerichtet. Da nur wenige Werte fehlten (für einen Patienten aus der Elosulfase alfa-Gruppe nach 24 Wochen wurde eine Imputation vorgenommen), zeigte auch die OC-Analyse keine wesentlich anderen Ergebnisse im Vergleich zur Primäranalyse (Änderung in Woche 24 vs. Placebo; mittels LSM anhand ANCOVA-Modell: 1,1; 95 %-KI: -1,9;4,2).

Tabelle 21: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (mittlere Änderung der pro Minute erklommenen Stufen von Baseline bis Woche 24; ITT-Population; ANCOVA)

3MSCT						
MOR-004	n	3MSCT-Baseline (Stufen/min) LSM [95 %-KI]¹⁾	3MSCT 24 Wochen (Stufen/min) LSM [95 %-KI]²⁾	Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) LSM [95 %-KI]	Änderung von Baseline bis Woche 24 (m) Elosulfase alfa minus Placebo LSM [95 %-KI]	p-Wert (t-Test)³⁾ Elosulfase alfa vs. Placebo
ANCOVA (ITT, Primäranalyse)¹⁾						
Placebo	59	30,1 [27,0, 33,1]	32,2 [29,8, 34,5]	3,6 [1,3, 6,0]	1,1 [-2,1, 4,4]	0,4935
Elosulfase alfa	58	29,3 [26,3, 32,4]	33,3 [30,9, 35,7]	4,8 [2,5, 7,1]		

¹⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des 3MSCT zu Baseline mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie

²⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des 3MSCT zu Woche 24 mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppe, Baseline 6MWT-Kategorie und kontinuierlicher Baseline 3MSCT

³⁾ p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Um einen Typ I-Fehler von 0,05 einzuhalten, wurde die Multiplizität nach Hochberg adjustiert. Nach dieser Hochberg-Adjustierung, wurden die Ergebnisse als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte < 0,05 (Vergleich beider Dosisgruppen mit Placebo) oder ein p-Wert (Vergleich einer Dosisgruppe mit Placebo) < 0,025 lagen.

Abkürzungen: LSM: Least Squares Mean Change Difference = LS Mean Change from Baseline of BMN 110 group - LS Mean Change from Baseline of placebo group. By Hochberg multiplicity adjustment principle (siehe Fußnote 3).

MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)

Insgesamt waren die Ausgangswerte zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Änderung des MPS HAQ-Subscore zur Selbstversorgung bis Woche 24 war in der Placebo- und der Elosulfase alfa-Gruppe ähnlich (mittlere Änderung bis Woche 24: $-0,4 \pm 1,2$ Placebogruppe vs. $-0,3 \pm 0,9$ Elosulfase alfa), während sich in den Domänen bezüglich der Hilfestellung durch die Betreuer und der Mobilität numerische Verbesserungen unter Elosulfase alfa zeigten (siehe Tabelle 22). Verglichen mit Placebo unterschieden sich die Behandlungseffekte jedoch nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 23).

Tabelle 22: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Baseline bis Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik)

MOR-004	n	Baseline Mittelwert (SD)	24 Wochen Mittelwert (SD)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Mittelwert (SD)
Domäne Selbstversorgung (insgesamt 27 Fragen)				
Placebo	59	3,5 (2,3)	3,1 (2,3)	-0,4 (1,2)
Elosulfase alfa	58 ¹⁾	3,7 (2,7)	3,4 (2,6)	-0,3 (0,9)
Domäne Mobilität (12Fragen)				
Placebo	59	4,5 (2,7)	4,0 (2,7)	-0,5 (1,8)
Elosulfase alfa	58 ¹⁾	4,6 (2,9)	3,8 (2,6)	-0,7 (1,6)
Domäne Hilfe durch Betreuer (13 Fragen)				
Placebo	59	26,1 (9,1)	24,9 (8,9)	-1,1 (5,8)
Elosulfase alfa	58 ¹⁾	27,5 (11,1)	24,9 (8,6)	-2,3 (7,0)

¹⁾ n=57 Woche 24

Tabelle 23: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Baseline bis Woche 24; ITT-Population; ANCOVA)

MOR-004	N	Baseline (Punkte) LSM ± SE [95 %-KI] ¹⁾	24 Wochen (Punkte) LSM ± SE [95 %-KI] ²⁾	Änderung von Baseline bis Woche 24 (Punkte) LSM ± SE [95 %-KI]	Änderung von Baseline bis Woche 24 (Punkte) Elosulfase alfa minus Placebo LSM ± SE [95 %-KI]	p-Wert (t-test) ³⁾ Elosulfase alfa vs. Placebo
MPS HAQ Gesamtscore Selbstversorgung (basierend auf 25 Fragen)¹⁾						
Placebo	59	3,5 ± 0,3 [2,9;4,2]	3,3 ± 0,1 [3,0;3,6]	-0,4 ± 0,1 [-0,7;-0,1]	-	-
Elosulfase alfa	58	3,7 ± 0,3 [3,0;4,3]	3,4 ± 0,1 [3,1;3,6]	-0,3 ± 0,1 [-0,6;-0,0]	0,1 ± 0,2 [-0,3;0,5]	0,7367
MPS HAQ Gesamtscore Mobilität (basierend auf 10 Fragen)¹⁾						
Placebo	59	4,5 ± 0,3 [3,8;5,2]	4,3 ± 0,2 [3,9;4,6]	-0,5 ± 0,2 [-0,9;-0,2]	-	-
Elosulfase alfa	58	4,7 ± 0,4 [4,0;5,3]	4,0 ± 0,2 [3,6;4,4]	-0,8±0,2 [-1,2;0,4]	-0,3 ± 0,3 [-0,8;0,3]	0,3355
MPS HAQ Gesamtscore Unterstützung durch die Betreuer (basierend auf 12 Fragen)¹⁾						
Placebo	59	26,3 ± 1,3 [23,8; 28,])	25,8 ± 0,7 [24,4; 27,2]	-1,5 ± 0,1 [-2,9; -0,1]	-	-
Elosulfase alfa	58	27,3 ± 1,29 [24,7,29,8]	24,9 ± 0,7 [23,5,26,4]	-2,3 ± 0,2 [-3,7,-0,9]	-0,9 ± 1,1 [-2,8;1,1]	0,3990

¹⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des MPS HAQ (je Domäne) zu Baseline mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie.

²⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des MPS HAQ (je Domäne) zu Woche 24 mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppe, Baseline 6MWT-Kategorie und kontinuierlicher Baseline MPS HAQ (je Domäne).

³⁾ p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Um einen Typ I-Fehler von 0,05 einzuhalten, wurde die Multiplizität nach Hochberg adjustiert. Nach dieser Hochberg-Adjustierung, wurden die Ergebnisse als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte < 0,05 (Vergleich beider Dosisgruppen mit Placebo) oder ein p-Wert (Vergleich einer Dosisgruppe mit Placebo) < 0,025 lagen.

Abkürzungen: LSM: Least Squares Mean Change Difference = LS Mean Change from Baseline of BMN 110 group - LS Mean Change from Baseline of placebo group. By Hochberg multiplicity adjustment principle (siehe Fußnote 3).

Wie bereits beschrieben, wurden die beiden Fragen zur Notwendigkeit eines Rollstuhls oder Gehhilfen (Ja/Nein-Fragen), trotz Zugehörigkeit zur Domäne Mobilität, nicht bei der Berechnung des Gesamtmobilitätsscore berücksichtigt, sondern separat mittels einer post-hoc-Analyse ausgewertet. Insgesamt gaben 35 (59,3 %) Patienten oder deren Betreuer in der Placebogruppe und 27 (46,6 %) der Patienten oder deren Betreuer in der Elosulfase alfa-Gruppe zu Beginn der Studie an, keinen Rollstuhl zu benutzen. Von diesen benötigten sechs (Placebo) bzw. zwei Patienten (Elosulfase alfa) in Woche 24 einen Rollstuhl (siehe Tabellen 24 und 25).

Unter den Patienten, die zu Beginn der Studie einen Rollstuhl benötigten (22 unter Placebo vs. 30 unter Elosulfase alfa), waren zu Studienende ein (1,8 %) bzw. zwei Patienten (3,5 %) nicht mehr auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Zahl der Patienten, die in Woche 24 einen Rollstuhl benutzten, nahm in der Placebo-Gruppe um fünf Patienten zu (8,8%), während sich die Anzahl in der Elosulfase alfa-Gruppe von Studienbeginn bis Woche 24 nicht veränderte.

Bezüglich der Notwendigkeit von Gehhilfen, gaben insgesamt 38 (64,4 %) Patienten oder deren Betreuer in der Placebogruppe und 39 (67,2 %) der Patienten oder deren Betreuer in der Elosulfase alfa-Gruppe zu Beginn der Studie an, keine Gehhilfe zu benutzen. Davon benötigten zu Woche 24 fünf Patienten (13,2 % Placebo) bzw. 3 Patienten (7,7 % Elosulfase alfa) eine Gehhilfe. Von den Patienten, die zu Beginn der Studie eine Gehhilfe benutzten (18 unter Placebo vs. 17 unter Elosulfase alfa), reduzierte sich die Notwendigkeit bei jeweils 2 Patienten in beiden Gruppen (3,6 %). Die Zahl der Patienten, die im Verlauf der Studie bis Woche 24 eine Gehhilfe benötigten, nahm in der Placebo-Gruppe um drei bzw. um einen Patienten unter Elosulfase zu (siehe Tabellen 24 und 25).

Tabelle 24: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik; Post-hoc-Analyse)

Benutzung Rollstuhl oder Gehhilfen	Placebo (n=59) n (%)	Elosulfase alfa (n=58) n (%)
Rollstuhl		
Baseline: Nein ¹⁾	35 (59,3)	27 (46,6)
Woche 24: Nein Woche 24: Ja	29 (82,9) 6 (17,1)	25 (92,6) 2 (7,4)
Baseline: Ja ¹⁾	22 (37,3)	30 (51,7)
Woche 24: Nein Woche 24: Ja	1 (4,5) 21 (95,5)	2 (6,7) 28 (93,3)
Gehhilfe		
Baseline: Nein ¹⁾	38 (64,4)	39 (67,2)
Woche 24: Nein Woche 24: Ja	33 (86,8) 5 (13,2)	36 (92,3) 3 (7,7)
Baseline: Ja ¹⁾	18 (30,5)	17 (29,3)
Woche 24: Nein Woche 24: Ja	2 (11,1) 16 (88,9)	2 (11,8) 15 (88,2)

¹⁾ Patienten mit kompletten Daten (N=57 Rollstuhl bzw. N=56 Gehhilfen)

Tabelle 25: Ergebnisse für den Endpunkt MPS HAQ (Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen zu Beginn der Studie und in Woche 24; eigene ergänzende Darstellung; ITT-Population)

Rollstuhl (N (total)=57)		Woche 24			
		Placebo		Elosulfase alfa	
		-	+	-	+
Base- line	-	29 (50,9 %)	6 (10,6 %)	25 (43,9 %)	2 (3,5 %)
	+	1 (1,8 %)	21 (36,8 %)	2 (3,5 %)	28 (49,1 %)
Gehhilfe (N (total)=56)		Woche 24			
		Placebo		Elosulfase alfa	
		-	+	-	+
Base- line	-	33 (58,9 %)	5 (8,9 %)	36 (64,3 %)	3 (5,4 %)
	+	2 (3,6 %)	16 (28,6 %)	2 (3,6 %)	15 (26,8 %)

Anthropometrische Messungen

Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der absoluten Veränderungen bei Betrachtung der deskriptiv dargestellten anthropometrischen Messungen (Stehhöhe, Körpergröße, Sitzhöhe und Körpergewicht) bis Woche 24 (siehe Tabelle 26).

Um diese Ergebnisse weiter zu untersuchen, hat der pU in seinem Bericht post-hoc-Analysen durchgeführt, mit der Altersbeschränkung Männer ≤ 18 Jahre und Frauen ≤ 15 Jahre. Die Ergebnisse zeigten eine numerisch größere Veränderung der absoluten Werte bezüglich der hier betrachteten anthropometrischen Messung Größe im Stehen und dem Körpergewicht in der jüngeren Studienpopulation (siehe Tabelle 26).

Die normalisierte Körpergröße im Stehen (z-Werte) wurde unter Verwendung der normativen Daten des Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2000) analysiert und dabei auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt. Zudem wurde die Wachstumsrate während der Studie mit der Wachstumsrate vor der Studie verglichen (bei Patienten, bei denen diese Daten innerhalb von zwei Jahren vor Studieneintritt vorlagen).

Tabelle 26: Ergebnisse für den Endpunkt Anthropometrie (Baseline bis Woche 24; ITT-Population, deskriptive Statistik)

MOR-004	N; Baseline, Woche 24, Änderung bis Woche 24	Baseline Mittelwert (SD)	24 Wochen Mittelwert (SD)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Mittelwert (SD)
Stehhöhe (standing height) normalisiert (z-Score)				
Placebo	58/58/57	-6,0 (2,8)	-6,1 (2,6)	-0,1 (0,3)
Elosulfase alfa	56/57/56	-6,4 (2,6)	-6,4 (2,5)	-0,0 (0,3)
Stehhöhe (standing height) normalisiert (z-Score) bei jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre)				
Placebo	39/40/39	-5,1 (2,2)	-5,4 (2,1)	-0,2 (0,3)
Elosulfase alfa	43/44/43	-5,6 (2,1)	-5,7 (2,0)	-0,0 (0,3)
Stehhöhe (standing height; cm)				
Placebo	58/58/57	105,5 (16,8)	106,3 (16,8)	0,9 (1,3)
Elosulfase alfa	56/57/56	101,3 (13,1)	102,7 (13,0)	1,2 (1,5)
Stehhöhe (standing height; cm) bei jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre)				
Placebo	39/40/39	101,7(12,3)	102,5 (12,4)	1,1 (1,4)
Elosulfase alfa	43/44/43	100,1 (12,1)	101,8 (11,9)	1,6 (1,4)
Körpergröße (cm) sitzend				
Placebo	58/59/58	61,7 (17,3)	65,0 (18,9)	2,9 (10,4)
Elosulfase alfa	58/57/57	59,0 (14,9)	61,3 (15,0)	3,0 (9,9)
Körpergröße (cm) sitzend bei jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre)				
Placebo	39/40/39	57,0 (11,6)	61,8 (16,3)	4,1 (12,5)
Elosulfase alfa	44/43/43	56,6 (13,3)	58,7 (12,9)	3,1 (9,1)
Körpergewicht (kg)				
Placebo	58/59/58	25,4 (11,5)	26,3 (11,9)	1,1 (1,5)
Elosulfase alfa	58/58/58	22,9 (10,5)	23,5 (10,1)	0,7 (1,7)
Körpergewicht (kg) bei jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre)				
Placebo	39/40/39	20,6 (6,4)	21,7 (7,5)	1,2 (1,4)
Elosulfase alfa	44/44/44	20,3 (8,4)	21,0 (7,8)	0,7 (2,0)

Basierend auf der ANCOVA-Analyse zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen hinsichtlich der normalisierten Stehhöhe und Wachstumsrate (siehe Tabelle 27).

Bei den jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre) betragen die z-Werte zur Stehhöhe zu Beginn der Studie -5,1 in der Placebo-Gruppe und -5,6 in der Elosulfase alfa-Gruppe (siehe Tabelle 26) und lagen somit in beiden Gruppen mindestens fünf SD unterhalb der normalen altersadjustierten Stehhöhe. Die Änderung der normalisierten z-Werte der Stehhöhe betrug -0,2 (-0,3 – 0,0) in der Placebogruppe und -0,0 (-0,2 – 0,1) in der Elosulfase alfa-

Gruppe. Der geschätzte Behandlungseffekt hinsichtlich der z-Werte (Änderung bis Woche 24) verglichen mit Placebo zeigte einen nicht statistisch signifikanten Trend zugunsten der Therapie mit Elosulfase alfa gegenüber Placebo (0,1; 95 %-KI: (-0,0;0,3); p=0,1149] (siehe Tabelle 27).

Auch die z-Werte der normalisierten Wachstumsrate lagen zu Beginn der Studie in beiden Gruppen unterhalb der normalen altersadjustierten Wachstumsrate (SD: 0,6 – 0,7; siehe Tabelle 27). Die Änderung der z-Werte der normalisierten Wachstumsrate bis Woche 24 betrug 0,2 (-0,2 – 0,5) bei den Patienten, die Placebo und 0,5 (0,2 – 0,9) bei Patienten, die Elosulfase alfa erhielten. Der geschätzte Behandlungseffekt zeigte auch hier einen nicht statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Therapie mit Elosulfase alfa, wenn verglichen wird mit Placebo (0,4; 95 %-KI: (-0,1;0,9); p=0,1032) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ergebnisse für den Endpunkt Anthropometrie (Baseline bis Woche 24; ITT-Population; jugendliche Männer ≤ 18 Jahre, jugendliche Frauen ≤ 15 Jahre; ANCOVA)

MOR-004	N	Baseline (SD) LSM [95 %-KI] ¹⁾	24 Wochen (SD) LSM [95 %- KI] ²⁾	Änderung von Baseline bis Woche 24 (SD) LSM [95 %-KI]	Änderung von Baseline bis Woche 24 (SD) Elosulfase alfa minus Placebo LSM [95 %-KI]	p-Wert (t- test) ³⁾ Elosulfase alfa vs. Placebo
Veränderung der normalisierten Stehhöhe (z-Score)						
Placebo	40	-5,2 [-5,8;-4,5]	-5,7 [-5,8;-5,5]	-0,2 [-0,3;-0,0]	-	-
Elosulfase alfa	44	-5,6 [-6,2;-5,0]	-5,5 [-5,6;-5,4]	-0,0 [-0,2;0,1]	0,1 [-0,0;0,3]	0,1149
Veränderung der normalisierten Wachstumsrate (z-Score)						
Placebo	40	-0,7 [-0,9;-0,4]	-0,4 [-0,7;-0,0]	0,2 [-0,2;0,5]	-	-
Elosulfase alfa	44	-0,6 [-0,8;-0,3]	0,0 [-0,3;0,3]	0,5 [0,2;0,9]	0,4 [-0,1;0,9]	0,1032

¹⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des z-Wertes (Stehhöhe oder Wachstumsrate) zu Baseline mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppen und Baseline 6MWT-Kategorien.

²⁾ Basierend auf ANCOVA-Modell des z-Wertes (Stehhöhe oder Wachstumsrate) zu Woche 24 mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppen, Baseline 6MWT-Kategorien und kontinuierlicher Baseline z-Wert (Stehhöhe oder Wachstumsrate).

³⁾ p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Um einen Typ I-Fehler von 0,05 einzuhalten, wurde die Multiplizität nach Hochberg adjustiert. Nach dieser Hochberg-Adjustierung, wurden die Ergebnisse als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte < 0,05 (Vergleich beider Dosisgruppen mit Placebo) oder ein p-Wert (Vergleich einer Dosisgruppe mit Placebo) < 0,025 lagen.

Abkürzungen: LSM: Least Squares Mean Change Difference = LS Mean Change from Baseline of BMN 110 group - LS Mean Change from Baseline of placebo group. By Hochberg multiplicity adjustment principle (siehe Fußnote 3).

Respiratorische Funktion

Insgesamt waren fünf (8,5 %) Patienten unter Placebo bzw. zwei (3,4 %) der Patienten unter der Therapie mit Elosulfase alfa nicht in der Lage, an den respiratorischen Tests teilzunehmen. Die entsprechenden Zahlen zu Woche 24 lagen bei drei (5,1 %) Patienten unter Placebo und bei einem Patienten (1,7 %) unter Elosulfase alfa. Nach Angaben des Herstellers war die

Begründung für die Nichtausführung des Tests eine fehlende Reife der Studienteilnehmer. Fehlende Werte der Respirationstests wurden durch Imputation ersetzt. Verglichen mit Placebo besserte sich das MVV bis Woche 24 numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, unter Elosulfase alfa (7 l/min 95 %-KI: (-2,8;6,8); $p=0,1591$). Dabei betrug die mittlere prozentuale Änderung nach der 24-wöchigen Studiendauer 2,4 % ($\pm 20,7$ %) unter Placebo und 10,8 % ($\pm 25,6$ %) bei Patienten, die eine Therapie mit Elosulfase alfa erhielten. Der geschätzte Behandlungseffekt (verglichen mit Placebo) lag unter Elosulfase alfa bei 10,3 % (95 %-KI (-1,8;22,4); $p=0,0943$) (siehe Tabellen 28 und 29). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren gleichgerichtet und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Ergänzend führte der pU auf Basis der vor Beginn der Studie initiierten Delphi-Studie eine Responderanalyse durch (Kriterium: Änderung des MVV von 20 % des Ausgangswertes). Es sprachen numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, mehr Patienten unter Elosulfase alfa (28,6 %; $p=0,0576$) auf die Behandlung an, verglichen mit der Placebo-Gruppe (12,0 %). Auch die weitere Analyse mittels der KVF zeigte eine klare Trennung der individuellen MVV-Änderungen über das gesamte Responder-Kontinuum.

Tabelle 28: Ergebnisse für den Endpunkt respiratorische Funktion (Änderung, Baseline bis Woche 24; ITT-Population; deskriptive Statistik)

MOR-004	n	Baseline Mittelwert (SD)	24 Wochen Mittelwert (SD)	Absolute Änderung von Baseline bis Woche 24 Mittelwert (SD)	Änderung von Baseline bis Woche 24 (%) Mittelwert (SD)
MVV (l/min)					
Placebo	59	33,9 (25,7)	34,5 (27,7)	0,5 (8,1)	2,1 (19,5)
Elosulfase alfa	58	27,5 (16,1)	29,2 (14,2)	1,7 (7,5)	14,5 (37,8)
FEV1 (l)					
Placebo	59	1,0 (0,7)	1,0 (0,7)	-0,0 (0,1)	2,5 (16,8)
Elosulfase alfa	58	0,8 (0,4)	0,9 (0,4)	0,0 (0,1)	5,4 (11,5)

Tabelle 29: Ergebnisse für die Endpunkte MVV und FEV1 (mittleres Volumen der ausgeatmeten Luft in l/min während wiederholter maximaler respiratorischer Anstrengungen von Baseline bis Woche 24; ITT-Population; ANCOVA)

MOR-004	N	MVV Baseline (l/min) LSM [95 %-KI] ¹	MVV 24 Wochen (l/min) LSM [95 %-KI] ²	Änderung von Baseline bis Woche 24 (%) LSM (95 %-KI)	Änderung von Baseline bis Woche 24 (%) BMN 110 vs. Placebo LSM [95 %-KI]	p-Wert (t-Test) ³ Elosulfase alfa vs. Placebo
MVV (l/min)						
Placebo	59	35,7 [30,4;41,1]	31,7 [29,3;34,1]	2,9 [-4,9;10,7]	-	-
Elosulfase alfa	57	30,7 [25,3;36,1]	32,5 [30,5;34,6]	9,9 [2,5;17,3]	7,0 [-2,8;6,8]	0,1591
FEV1 (l)						
Placebo	59	1,0 [0,8;1,1]	0,9 [0,9;1,0]	3,3 [-2,6;9,1]	-	-
Elosulfase alfa	58	0,8 [0,7;1,0]	1,0 [0,9;1,0]	5,1 [1,0;9,2]	1,8 [-5,5;9,2]	0,6129

¹ Basierend auf ANCOVA-Modell des MVV oder FEV1 zu Baseline mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppen und Baseline 6MWT-Kategorien.

² Basierend auf ANCOVA-Modell des MVV oder FEV1 zu Woche 24 mit den Variablen (model terms) Behandlung, Altersgruppen, Baseline 6MWT-Kategorien und kontinuierlicher Baseline MVV oder FEV1 Werte.

³ p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. Um einen Typ I-Fehler von 0,05 einzuhalten, wurde die Multiplizität nach Hochberg adjustiert. Nach dieser Hochberg-Adjustierung, wurden die Ergebnisse als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte < 0,05 (Vergleich beider Dosisgruppen mit Placebo) oder ein p-Wert (Vergleich einer Dosisgruppe mit Placebo) < 0,025 lagen.

Abkürzungen: LSM: Least Squares Mean Change Difference = LS Mean Change from Baseline of BMN 110 group - LS Mean Change from Baseline of placebo group. By Hochberg multiplicity adjustment principle (siehe Fußnote 3).

Hinsichtlich der prozentualen Änderung des respiratorischen Parameters FEV1, zeigte sich unter Elosulfase alfa ein positiver, nicht statistisch signifikanter Trend (1,8 l; 95 %-KI: [-5,5;9,2]; p=0,6129) (siehe Tabellen 28 und 29).

Nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende UE

Es traten keine Todesfälle während der Studie auf. Zudem entwickelte kein Patient ein UE, das zum Abbruch der Behandlung führte.

Insgesamt entwickelten 57 (96,6 %) Patienten der Placebo-Gruppe und 56 (96,6 %) Patienten unter Elosulfase alfa mindestens ein behandlungsspezifisches UE. Dabei war die Ausprägung meist von milder bis mittelschwerer Art. Die Anzahl der Patienten, die ein mit der Behandlung zumindest möglicherweise in Zusammenhang stehendes UE entwickelten, lag unter Elosulfase alfa bei 72,4 % (N=42) und unter Placebo bei 61,0 % (N=36). Auch hier waren die meisten therapieassoziierten UE von milder oder mittelschwerer Ausprägung. Bezüglich der Inzidenz von SUE lag diese bei 9 Patienten (15,5 %) unter Elosulfase alfa und bei zwei Patienten (3,4 %) unter Placebo. SUE waren mit der Infusion bzw. der Prozedur oder mit Komorbiditäten der zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert. Die mit der Studienmedikation assoziierten SUE traten bei 2 Patienten (3,4 %) unter Elosulfase alfa und bei keinem Patienten unter Placebo auf (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der gesamten UE und SUE (MedDRA-PT; Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)

UE n (%)	Placebo (N=59)	Elosulfase alfa (N=58)
Gesamte UE	57 (96,6)	56 (96,6)
Mild	36 (61,0)	28 (48,3)
Mittelschwer	20 (33,9)	26 (44,8)
Schwer	1 (1,7)	2 (3,4)
therapieassoziierte gesamte UE	36 (61,0)	42 (72,4)
Mild	32 (54,2)	24 (41,4)
Mittelschwer	4 (6,8)	16 (27,6)
Schwer	0 (0,0)	2 (3,4)
Jegliche SUE	2 (3,4)	9 (15,5)
Mild	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelschwer	0 (0,0)	1 (1,7)
Schwer	0 (0,0)	1 (1,7)
therapieassoziierte SUE	0 (0,0)	2 (3,4)
Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt	0 (0,0)	0 (0,0)
Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)

Die häufigsten UE in beiden Gruppen waren Erbrechen (35,6 % im Placebo- und 44,8 % im Elosulfase alfa-Arm), Fieber (28,8 % bzw. 43,1 %) und Kopfschmerzen (35,6 % bzw. 41,4 %). Die Symptome Husten (35,6 %), Erbrechen (35,6 %), Kopfschmerzen (35,6 %), Arthralgie (28,8 %) und Fieber (28,8 %) waren die häufigsten UE unter Placebo. Dem gegenüber waren unter Elosulfase alfa Erbrechen (44,8 %), Fieber (43,1 %), und Kopfschmerzen (41,4 %) am häufigsten zu verzeichnen. Fieber, Übelkeit und abdominale Schmerzen traten mindestens 10 % öfter unter Elosulfase alfa auf verglichen mit Placebo, während die Inzidenz der UE Arthralgie und Erschöpfung in der Placebogruppe mindestens 10 % höher lag (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Ergebnisse für UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einer der beiden Gruppen (Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; PT; deskriptive Statistik)

Preferred Term (PT) n (%)	Placebo (N=59)	Elosulfase alfa (N=58)
Patienten mit mind. 1 berichteten UE	57 (96,6)	56 (96,6)
Erbrechen	21 (35,6)	26 (44,8)
Fieber	17 (28,8)	25 (43,1)
Kopfschmerzen	21 (35,6)	24 (41,4)
Übelkeit	12 (20,3)	18 (31,0)
Husten	21 (35,6)	16 (27,6)
Abdominale Schmerzen	5 (8,5)	14 (24,1)
Diarrhöe	7 (11,9)	12 (20,7)
Oropharyngealschmerz	7 (11,9)	12 (20,7)
Arthralgie	17 (28,8)	10 (17,2)
Nasopharyngitis	9 (15,3)	10 (17,2)
Infektionen der oberen Atemwege	9 (15,3)	10 (17,2)
Oberbauchschmerz	5 (8,5)	9 (15,5)
Erschöpfung	15 (25,4)	9 (15,5)
Otitis media	4 (6,8)	9 (15,5)
Schmerzen in den Extremitäten	9 (15,3)	9 (15,5)
Rückenschmerzen	6 (10,2)	7 (12,1)
Schwindel	3 (5,1)	7 (12,1)
Dyspnoe	3 (5,1)	7 (12,1)
Gastroenteritis	4 (6,8)	7 (12,1)
Schüttelfrost	1 (1,7)	6 (10,3)
verminderte Sauerstoffsättigung	6 (10,2)	6 (10,3)
Ausschlag	5 (8,5)	6 (10,3)

Die Verteilung der Organklassen (system organ classes (SOCs)) war insgesamt vergleichbar zwischen den Gruppen. Die SOCs mit den häufigsten UE waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (66,1 % Placebo und 67,2 % Elosulfase alfa), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (62,7 % bzw. 65,5 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (69,5 % bzw. 63,8 %).

Überempfindlichkeits- und IAR

Überempfindlichkeitsreaktionen: Insgesamt lag die Inzidenz der Überempfindlichkeitsreaktionen höher unter Elosulfase alfa, verglichen mit der Placebo-Gruppe (20,7 % Elosulfase alfa vs. 11,9 % Placebo). Drei Patienten unter Elosulfase alfa und ein Patient unter Placebo entwickelte eine anaphylaktische Reaktion. Angioödeme traten bei 10 Patienten (10,7 %) unter Elosulfase und bei 7 Patienten (11,9 %) unter Placebo auf. Darunter waren die

häufigsten UE (nach PT) unter Elosulfase alfa Urtikaria (0 Placebo und 4 Elosulfase alfa) und Überempfindlichkeitsreaktionen (1 bzw. 3) (siehe Tabelle 32). Nach Angaben des Herstellers, wurde bei lediglich einem Patienten unter Elosulfase alfa die Infusion aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen unterbrochen.

Tabelle 32: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen (Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)

UE n (%)	Placebo (N=59)	Elosulfase alfa (N=58)
Patienten mit mind. einer Überempfindlichkeitsreaktion ¹⁾	7 (11,9)	12 (20,7)
Gesamte anaphylaktische Reaktionen SMQ ¹⁾	1 (1,7)	3 (5,2)
Gesichtsrötung (Flushing)	0	2 (3,4)
Husten	1 (1,7)	1 (1,7)
Dyspnoe	0	1 (1,7)
Hypotonie	0	1 (1,7)
Urtikaria	0	1 (1,7)
Anaphylaktische Reaktion	0	0
Lippenschwellung	1 (1,7)	0
Angioödem SMQ ¹⁾ (gesamt)	7 (11,9)	10 (17,2)
Urtikaria	0	4 (6,9)
Überempfindlichkeit	1 (1,7)	3 (5,2)
Ödem Augenlid	0	1 (1,7)
Obstruktive Atemwegserkrankung	0	1 (1,7)
Peripheres Ödem	2 (3,4)	1 (1,7)
Engegefühl im Rachen	0	1 (1,7)
Wheezing	1 (1,7)	1 (1,7)
Aurikularschwellung	1 (1,7)	0
Lippenschwellung	1 (1,7)	0
Nasale Obstruktion	2 (3,4)	0
Ödem	1 (1,7)	0
Stridor	0	0

MedDRA Version 15.0

Inzidenz: Patienten, die mehr als ein UE innerhalb eines MedDRA-PT entwickelten, wurden nur einmal gezählt.

¹⁾ Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem identifiziert.

IAR: Eine IAR war wie folgt definiert: alle UE einschließlich Anaphylaxie, Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen, die nach Start der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten, unabhängig davon, ob das Ereignis nach Meinung des Prüfarztes mit der Behandlung in Zusammenhang stand oder nicht.

Ungeachtet der Gruppe, trat bei den meisten Patienten mindestens ein IAR auf (N=54; 91,5 %; 291 Ereignisse Placebo und N=52; 89,7 %; 511 Ereignisse Elosulfase alfa). Diese

waren größtenteils von milder bis mittelschwerer Ausprägung. Die häufigsten UE (Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen) waren auch gleichzeitig die häufigsten IAR. Bei Betrachtung der häufigsten IAR, deren Inzidenz sich um mindestens 10 % zwischen Placebo und dem Elosulfase alfa-Arm unterschied, traten vor allem Erbrechen und Fieber häufiger unter Elosulfase alfa auf. Die IAR Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten traten hingegen unter Placebo häufiger auf als unter Behandlung Elosulfase alfa (siehe Tabelle 33).

Insgesamt führten häufiger IAR während der Infusion unter Elosulfase zur Unterbrechung (31,0 % Elosulfase alfa vs. 13,6 % Placebo) oder zum Abbruch (10,3 % vs. 1,7 %), verglichen mit Placebo. Darunter entwickelten zwei Patienten unter Elosulfase alfa und kein Patient unter Placebo eine schwerwiegende IAR während der Infusion.

Der Anteil der Patienten mit IAR, welcher entweder eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Infusion und eine medizinische Intervention benötigte (meist i.v. Antihistaminika oder i.v. Steroide), betrug 0 % in der Placebo-Gruppe und 22,4 % (n=13) bei den Patienten, die mit Elosulfase alfa einmal wöchentlich behandelt wurden. 17 Infusionen (von 1345 Infusionen; 1,3 %) unter Elosulfase alfa und keine Infusion (von 1407 Infusionen; 0 %) unter Placebo wurde/n unterbrochen oder abgebrochen und erforderte/n gleichzeitig eine medizinische Intervention (siehe Tabelle 33). Nach Angaben aus dem Dossier brach kein Patient die Studie aufgrund von UE einschließlich IAR ab.

Tabelle 33: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von IAR (Baseline zu Woche 24; Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)

UE n (%)	Placebo (N=59)	Elosulfase alfa (N=58)
Gesamte IAR¹⁾	54 (91,5)	52 (89,7)
Mild	41 (69,5)	29 (50,0)
Moderat	12 (20,3)	21 (36,2)
Schwer	1 (1,7)	2 (3,4)
Gesamte IAR¹⁾ während der Infusion	48 (81,4)	52 (89,7)
Gesamte schwerwiegende IAR¹⁾ während der Infusion	0 (0,0)	2 (3,4)
Gesamte IAR¹⁾, die zur Unterbrechung der Infusion führten	8 (13,6)	18 (31,0)
Gesamte IAR¹⁾, die zum Abbruch der Infusion führten	1 (1,7)	6 (10,3)
Patienten mit IAR¹⁾, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention²⁾ erforderten	0 (0,0)	13 (22,4)
Infusionen, die unterbrochen oder abgebrochen wurden und eine medizinische Intervention²⁾ erforderten	0 (0,0) (1407 Infusionen)	17 (1,3) (1345 Infusionen)
Häufigste IAR¹⁾ (≥ 10 % in einer der Gruppen)		
Erbrechen	9 (15,3)	22 (37,9)
Fieber	11 (18,6)	21 (36,2)
Kopfschmerzen	12 (20,3)	19 (32,8)
Übelkeit	8 (13,6)	16 (27,6)

UE n (%)	Placebo (N=59)	Elosulfase alfa (N=58)
Oberbauchschmerzen	5 (8,5)	8 (13,8)
Husten	5 (8,5)	8 (13,8)
Erschöpfung (fatigue)	7 (11,9)	8 (13,8)
Abdominalschmerzen	2 (3,4)	7 (12,1)
Oropharyngealschmerzen	3 (5,1)	7 (12,1)
Schüttelfrost	1 (1,7)	6 (10,3)
Diarrhoe	7 (11,9)	6 (10,3)
Arthralgie	12 (20,3)	5 (8,6)
Schmerzen in den Extremitäten	6 (10,2)	4 (6,9)
Dyspnoe	1 (1,7)	3 (5,2)

¹⁾ IAR (MedDRA-PT) waren als mit der Verabreichung der Prüfpräparate assoziiert eingestuft, wenn sie nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten (unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit den Prüfpräparaten bestand oder nicht).

²⁾ Eine medizinische Intervention war als zumindest eine der folgenden definiert: Antihistaminika i.v., Steroide i.v., Flüssigkeiten i.v. oder Sauerstoff, welche mittels der WHO-Kodierung ermittelt wurden.

Ergänzende Angaben zur Sicherheit aus dem EMA Bewertungsbericht

Im EPAR finden sich Daten zur Sicherheit, welche aus sechs klinischen Studien (N=222 ausgewertete Patienten) zu Elosulfase alfa zusammengefasst wurden. Darunter befinden sich 86 Patienten, die mehr als 48 Wochen mit Elosulfase alfa behandelt wurden. 52 Patienten erhielten dabei die zugelassene Dosierung von 2,0 mg/kg/pro Woche. Auch unter Hinzunahme weiterer Sicherheitsdaten aus anderen Studien mit Elosulfase alfa zeigt sich, dass weiterhin (wie auch in der MOR-004-Studie) die am häufigsten auftretenden UE mit der Infusion zusammenhängen (Pyrexie: 76 Patienten (34,2 %), Kopfschmerzen: 75 Patienten (33,8 %) und Erbrechen: 77 Patienten (34,7 %)). Diese Symptome waren, analog zur MOR-004-Studie, auch die häufigsten IAR, welche bei insgesamt 71,2 % der Patienten auftraten. Dabei traten diese vor allem in den ersten 12 Wochen auf und nahmen über den weiteren Verlauf ab. Überempfindlichkeitsreaktionen erfuhren ca. 20 % der Patienten unter Berücksichtigung der zusammengefassten Darstellung.

Der EPAR beschreibt, dass Sicherheitsbedenken wie z.B. das Risiko auf Überempfindlichkeitsreaktionen adäquat in der Patienteninformation adressiert sind. Es wird darauf hingewiesen, dass die Datenlage bei dieser chronischen Erkrankung, insbesondere für die Patienten die > 48 Wochen mit Elosulfase alfa behandelt wurden (N=52), derzeit zu eingeschränkt ist, um robuste Schlussfolgerungen ableiten zu können.

Subgruppenanalysen

In der pivotalen MOR-004-Studie wurden Subgruppenanalysen im statistischen Analyseplan vorab spezifiziert. Auch für diese Analysen wurde das für die Primäranalyse gewählte ANCOVA-Modell mit zusätzlichen Interaktions-Terms eingesetzt. Allgemein wurden folgende Subgruppen hinsichtlich der Ergebnisse des 6MWT, 3MSCT, des normalisierten KS im Urin sowie des MVV analysiert: 6MWT-Kategorien (≤ 200 m und > 200 m, Screening); Altersgruppe

bei der Baseline-Visite (5-11, 12-18, ≥ 19 Jahre); Geschlecht (weiblich vs. männlich); Rasse (weiß vs. nicht weiß) und Region (Nordamerika, Europa, Andere). Die Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgt anhand der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte. Nach Angaben des Herstellers wurde der Trennpunkt ≤ 200 m bzw. > 200 m im 6MWT gewählt, da nach diesen Merkmalen bei der Randomisierung stratifiziert wurde. Bezüglich der gewählten Altersgruppen wird erläutert, dass diese der üblichen Einteilung in Kinder (Einschlusskriterium: ≥ 5 Jahre), Jugendliche und Erwachsene entsprechen und ebenfalls zur Stratifizierung dienen.

6MWT

Die Mehrheit der Subgruppen lieferte hinsichtlich einer Änderung der Gehstrecke im 6MWT bis Woche 24 einen numerisch größeren Effekt unter der Therapie mit Elosulfase alfa als unter Placebo. Diese Ergebnisse sind daher, wenn auch mit kleineren Effekten, mit denen der Primäranalyse konsistent.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen keine statistisch signifikanten Ergebnisse in den Interaktionstests, deuten jedoch zum Teil auf Hinweise einer möglichen Interaktion hin (p -Wert für Interaktion: $p > 0,05 - < 0,2$). Der größte Unterschied des Behandlungseffektes mit einem Hinweis auf Interaktion zeigte sich in den Subgruppenanalysen der gewählten 6MWT-Kategorien (≤ 200 m und > 200 m, $p = 0,1232$ für Interaktion). In beiden Subgruppen (≤ 200 m, > 200 m) war der Effekt in der Elosulfase alfa-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe, wobei der Effekt in der Kategorie ≤ 200 m mit einem statistisch signifikanten Ergebnis deutlicher war ($p = 0,0074$). Auch einige andere Subgruppenanalysen zum 6MWT lieferten in Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Es handelte sich dabei um Patienten im Alter von 12-18 Jahren ($p = 0,0086$; Interaktionstest für Alter 12-18 Jahre – Alter 5-11 Jahre: $p = 0,1224$), Patienten der weißen Population ($p = 0,0054$; hier kein Hinweis auf Interaktion) sowie Patienten aus Nordamerika ($p = 0,0180$; Interaktionstest für Andere – Nordamerika: $p = 0,1393$). Diese Ergebnisse weisen zwar darauf hin, dass der Effekt von Elosulfase alfa bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke von der Ausgangsstrecke (mit deutlicheren Effekten bei geringerer Mobilität zu Beginn der Studie) sowie dem Alter und der Herkunft (mit deutlicheren Effekten bei Kaukasiern) des Patienten beeinflusst sein könnte; jedoch sollten die Ergebnisse aufgrund der kleinen Gruppengrößen sowie den fehlenden Nachweis einer Interaktion kritisch betrachtet werden.

3MSCT

Die gewählten Subgruppen: Gehstrecke (≤ 200 m, > 200 m), die Altersklassen, die Rasse und die geographische Region hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis des 3MSCT. Die p -Werte der Interaktion schwankten zwischen 0,2 und 0,6 für den Vergleich von Elosulfase alfa gegenüber Placebo. Lediglich in der Subgruppe Geschlecht zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion (weiblich – männlich: $p = 0,1790$ für Interaktion).

MVV

Der pU führte lediglich Subgruppenanalysen zu dem respiratorischen Parameter MVV durch. Dabei war der Behandlungseffekt in den Subgruppen, mit Ausnahme der Altersklassen, vergleichbar zur Gesamtpopulation. Zudem weisen die Ergebnisse keine Hinweise auf mögliche Interaktionen auf ($p > 0,05$ – $< 0,2$). Bei Betrachtung der Patienten im Alter zwischen fünf und 11 Jahren deutete sich an, dass diese Gruppe nach 24 Wochen statistisch signifikant am besten auf eine Behandlung Elosulfase alfa ansprach. Für die Gesamtpopulation zeigte sich innerhalb der 24-wöchigen Studiendauer hingegen keine signifikante Veränderung hinsichtlich der MVV.

2.7. Weitere Untersuchungen – MOR-005-Studie

Design

Bei der MOR-005-Studie handelt es sich um eine Verlängerungsstudie mit Patienten, die die pivotale Studie (MOR-004) erfolgreich abgeschlossen haben. Die Studie basiert auf zwei aufeinanderfolgenden Abschnitten und hat das Ziel, die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Elosulfase alfa bei MPS IVA-Patienten zu untersuchen. In einem ersten doppelblinden Part (Part 1) befanden sich alle Patienten, die in der vorherigen MOR-004-Studie eine Therapie mit Elosulfase alfa bekommen haben (mit ihrem jeweiligen Therapieregime). In einem zweiten, offenen Part (Part 2) wurden die in der MOR-004-Studie untersuchten Placebopatienten in die beiden Elosulfase alfa-Gruppen randomisiert (hier nur die 1x wöchentliche Dosierung relevant). Nach Angaben des pU wurden in diesem zweiten Schritt nach Auswertung der Studiendaten der pivotalen Studie und der Empfehlung des DMC, alle Patienten unter Behandlung mit 1x Elosulfase alfa pro Woche gestellt (siehe Abbildung 5).

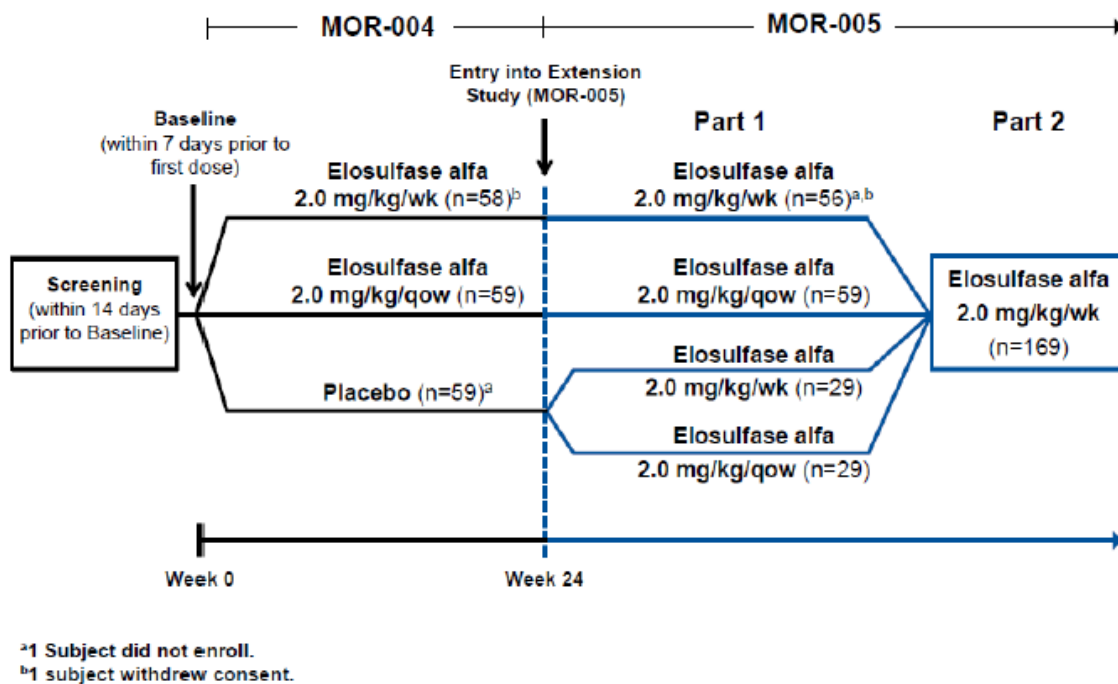


Abbildung 5: Studiendesign der Studien MOR-004 und MOR-005

Wirksamkeit

Im Folgenden werden die Zwischenergebnisse aus der MOR-005-Verlängerungsstudie, sofern vorhanden, hinsichtlich der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte in komprimierter Form dargestellt.

6MWT

Der 6MWT wurde in der MOR-005-Studie zu Woche 0 (= Woche 24 der MOR-004-Studie), 12, 24 und 48 erhoben. Als primäre Analysepopulation wurde analog zur MOR-004-Studie die ITT-Population gewählt. Die Ergebnisse der Zwischenauswertung zeigen, dass sich der positive Behandlungseffekt unter Elosulfase alfa (QW-QW Gruppe = Patienten, die während der MOR-004-Studie und weiterhin in der MOR-005-Studie Elosulfase alfa wöchentlich) bis zu Woche 36 (Woche 12 in MOR-005-Studie) fortsetzt. Dieser positive Trend war jedoch im weiteren Verlauf (Woche 48) nicht weiter erkennbar und, bei Betrachtung der unadjustierten Analyse, mit dem Effekt aus Woche 24 vergleichbar (siehe Tabellen 34 und 35). Den Auswertungszeitpunkt Woche 48 erreichte jedoch nur die Hälfte der Patienten pro Behandlungsgruppe. Nach Angaben des Herstellers im Dossier muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass aufgrund verschiedener Auswertungspläne in Part 1 und 2 nicht für alle Patienten die Werte in Woche 48 erfasst werden konnten. Zudem war der Zeitpunkt des Übergangs auf die wöchentliche Dosierung für jeden Patienten unterschiedlich. Angaben aus dem Dossier geben die meisten Umstellungen zwischen der Woche 36 und der Woche 72 an.

Tabelle 34: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; deskriptive Statistik)

6MWT	QW-QW (n=58)¹⁾
Baseline	
N	58
Mittelwert (SD) / Median	203,9 (76,3) / 216,5
Min;Max	42,4;321,5
Woche 24 (MOR-005 Woche 0) – Veränderung zu Baseline	
N	57
Mittelwert (SD) / Median	36,5 (58,5) / 20,0
Min; Max	-57,8; 228,7
Woche 36 (MOR-005 Woche 12) – Veränderung zu Baseline	
N	54
Mittelwert (SD) / Median	42,2 (52,1) / 41,7
Min; Max	-61,5; 228,9
Woche 48 (MOR-005 Woche 24) – Veränderung zu Baseline	
N	26
Mittelwert (SD) / Median	33,4 (64,9) / 32,3
Min; Max	-120,0; 181,5

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

Tabelle 35: Ergebnisse für den Endpunkt 6MWT (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005); ITT-Population; ANCOVA; 48 Patienten für die vollständige Daten vorlagen)

MOR-004 und MOR-005 erster Teil	Qw-Qw¹⁾ (N=26)
Änderung Woche 12 zu Baseline	
n	26
LS Mean (SD) ²⁾	25,5 (8,9)
95 %-KI	7,5;43,5
Änderung Woche 24 zu Baseline	
n	26
LS Mean (SD) ²⁾	45,1 (11,0)
95 %-KI	22,9;67,3
Änderung Woche 36 zu Baseline	
n	25
LS Mean (SD) ²⁾	46,5 (10,2)
95 %-KI	26,0;67,1

MOR-004 und MOR-005 erster Teil	Qw-Qw ¹⁾ (N=26)
Änderung Woche 48 zu Baseline	
n	26
LS Mean (SD) ²⁾	35,8 (12,9)
95 %-KI	9,9;61,8

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

²⁾ ANCOVA für wiederholte Messungen: Änderungen von Baseline mit den Variablen (model terms) Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie

3MSCT

Zu Woche 36 und 48 zeigten sich anhaltende Verbesserungen unter Elosulfase alfa bezüglich der Ausdauer, gemessen anhand des 3MSCT (siehe Tabellen 36 und 37). Dabei betrug die mittlere Steigerung zu Baseline in der Gruppe der Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regimen auch in der MOR-005-Studie beibehielten (QW-QW-Population) 7,3 Stufen/Minute. Zu Woche 36 und auch zu Woche 48 konnten 2 Patienten (3,6 %) den Test nicht ausführen und ein Patient konnte den Test nicht beenden.

Tabelle 36: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; deskriptive Statistik)

3MSCT	QW-QW ¹⁾ (n=58)
Baseline	
N	58
Mittelwert (SD) / Median	29,6 (16,4) / 30,5
Min; Max	0,0; 71,9
Woche 24 (MOR-005 Woche 0) – Veränderung zu Baseline	
N	57
Mittelwert (SD) / Median	4,8 (8,1) / 4,3
Min; Max	-12,4; 20,5
Woche 36 (MOR-005 Woche 12) – Veränderung zu Baseline	
N	54
Mittelwert (SD) / Median	5,9 (8,4) / 4,4
Min; Max	-16,2; 27,2
Woche 48 (MOR-005 Woche 24) – Veränderung zu Baseline	
N	26
Mittelwert (SD) / Median	7,3 (10,8) / 4,4
Min; Max	-22,0; 30,4

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

Tabelle 37: Ergebnisse für den Endpunkt 3MSCT (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005); ITT-Population; ANCOVA; 48 Patienten für die vollständige Daten vorlagen)

MOR-004 und MOR-005 erster Teil	Qw-Qw ¹⁾ (N=26)
Änderung Woche 12 zu Baseline	
n	26
LS Mean (SD) ²⁾	4,0 (1,2)
95 %-KI	1,6;6,3
Änderung Woche 24 zu Baseline	
N	26
LS Mean (SD) ²⁾	5,8 (2,0)
95 %-KI	1,7;9,9
Änderung Woche 36 zu Baseline	
N	25
LS Mean (SD) ²⁾	6,5 (1,9)
95 %-KI	2,8;10,3
Änderung Woche 48 zu Baseline	
N	26
LS Mean (SD) ²⁾	7,6 (2,6)
95 %-KI	2,4;12,8

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

²⁾ ANCOVA für wiederholte Messungen: Änderungen von Baseline mit den Variablen (model terms) Baseline 3MSCT, Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie

MPS HAQ

Hierzu liegen derzeit keine Zwischenergebnisse vor.

Anthropometrische Messungen

Ergebnisse der MOR-005-Studie deuten darauf hin, dass der Effekt hinsichtlich der normalisierten Stehhöhe (standing height) und Wachstumsrate (z-Werte bei Männern ≤ 18 Jahre und Frauen ≤ 15 Jahre) unter einer längeren Behandlung mit Elosulfase alfa beibehalten wird (siehe Tabellen 38 und 39). Auch in den absoluten Messungen der Parameter Körpergröße und Gewicht wurden positive Veränderungen unter Elosulfase alfa beobachtet (Stehhöhe zu Woche 48 QW-QW-Gruppe: 2,6 cm (SD: 1,86) und Gewicht zu Woche 48 QW-QW Gruppe: 1,6 kg (SD: 1,01). Auch hier wurden Analysen mit Altersbegrenzung durchgeführt (Männer ≤ 18 Jahre und Frauen ≤ 15 Jahre), welche insgesamt eine numerisch, jedoch nicht statistisch signifikante, größere Veränderung hinsichtlich dieser jungen Population im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigen.

Tabelle 38: Ergebnisse für den Endpunkt Wachstumsrate (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und MOR-005 erster Teil); ITT-Population; ANCOVA; eingeschränkt auf Alter)

MOR-004 und MOR-005 erster Teil	Qw-Qw ¹⁾ (N=44)
Änderung Woche 24 zu Baseline	
n	22
LS Mean (SD) ²⁾	0,5 (0,2)
95 %-KI	0,2;0,8
Änderung Woche 48 zu Baseline	
N	15
LS Mean (SD) ²⁾	0,5 (0,2)
95 %-KI	0,2;0,9

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

²⁾ ANCOVA für wiederholte Messungen: Änderungen von Baseline mit den Variablen (model terms) Baseline Wachstumsrate, Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie.

Tabelle 39: Ergebnisse für den Endpunkt Stehhöhe (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und MOR-005 erster Teil); ITT-Population; ANCOVA; eingeschränkt auf Alter)

MOR-004 und MOR-005 erster Teil	Qw-Qw ¹⁾ (N=44)
Änderung Woche 24 zu Baseline	
n	43
LS Mean (SD) ²⁾	-0,0 (0,1)
95 %-KI	-0,2;0,1
Änderung Woche 48 zu Baseline	
N	20
LS Mean (SD) ²⁾	-0,1 (0,1)
95 %-KI	-0,3;0,2

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

²⁾ ANCOVA für wiederholte Messungen: Änderungen von Baseline mit den Variablen (model terms) Baseline Stehhöhe, Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie.

Respiratorische Funktion

MVV

Bei Patienten, die in der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhalten hatten und dies auch in der MOR-005 weiterhin erhielten, lagen zu Woche 24 bei 49 Patienten unter Elosulfase alfa Daten zum Parameter MVV vor. In Woche 48 (Woche 24 in MOR-005) war dies nur noch bei 19 Patienten unter Elosulfase alfa der Fall. Insgesamt weisen die Ergebnisse nach 48 Wochen einen abfallenden Effekt auf, bei jedoch großen Standardabweichungen und überlappenden KIs (siehe Tabellen 40 und 41).

Tabelle 40: Ergebnisse für den Endpunkt MVV bei der Qw-Qw-Gruppe¹⁾ (Prozentuale Veränderung nach Woche 24, 36 und 48 zu Baseline (MOR-004 und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; deskriptive Statistik)

MVV (l/min)	Qw-Qw ¹⁾
Baseline	
n	52
Mittelwert (SD) / Median	28,3 (16,6) / 25,0
Min; Max	5,0; 76,0
Woche 24 (MOR-005 Woche 0)-Prozentuale Veränderung zu Baseline	
n	49
Mittelwert (SD) / Median	10,8 (25,6) / 7,2
Min; Max	-43,0; 93,3
Woche 48 (MOR-005 Woche 24) -Prozentuale Veränderung zu Baseline	
N	19
Mittelwert (SD) / Median	1,4 (22,1) / 2,6
Min; Max	-47,7; 34,8

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

Tabelle 41: Ergebnisse für den Endpunkt MVV (Änderung von Baseline bis Woche 48 (MOR-004 und erster Teil MOR-005); ITT-Population; ANCOVA)

MOR-004 und MOR-005 erster Teil	Qw-Qw ¹⁾ (N=58)
Änderung Woche 24 zu Baseline	
N	49
LS Mean (SD) ²⁾	10,0 (3,4)
95 %-KI	3,3;16,7
Änderung Woche 48 zu Baseline	
N	19
LS Mean (SD) ²⁾	2,3 (5,4)
95 %-KI	-8,4;13,0

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

²⁾ ANCOVA für wiederholte Messungen: Änderungen von Baseline mit den Variablen (model terms) Baseline MVV, Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie.

Die Ergebnisse der MVV bei Patienten, die während der MOR-004-Studie Placebo erhielten und auf eine Therapie mit Elosulfase alfa wechselten, zeigen einen positiven Effekt unter der Therapie mit Elosulfase alfa. Auch hier ist jedoch die geringe Fallzahl (Datenlage) zu berücksichtigen (nach 48 Wochen N=8) (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: Ergebnisse für den Endpunkt MVV für die PBO-QW-Gruppe¹⁾ (Prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004-Studie und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population, deskriptive Analyse)

MVV (l/min)	PBO-QW (N=59) ¹⁾
N	8
Mittelwert (SD) / Median	17,1 (69,9) / -8,7
Min; Max	-25,9; 185,7

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Placebo erhielten und in der MOR-005-Studie auf Elosulfase alfa wöchentlich wechselten.

FEV1

Bei Patienten, die nach Beenden der MOR-004-Studie weiterhin eine Therapie mit Elosulfase alfa wöchentlich erhalten haben, zeigt sich ab Woche 24 bis Woche 48 (Woche 24 in MOR-005) ein negativer Trend (Tabelle 43).

Tabelle 43: Ergebnisse für den Endpunkt FEV1 (Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 24 und 48 (MOR-004-Studie und erster Teil MOR-005-Studie); ITT-Population; ANCOVA)

FEV1 (l)	Qw-Qw (N=58) ¹⁾
Prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 24 (MOR-005 Woche 0)	
N	55
LSM (SD) ²⁾	5,2 (1,7)
96 %-KI LSM	1,7;8,6
Prozentuale Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 48 (MOR-005 Woche 24)	
N	24
LSM (SD) ²⁾	2,1 (1,9)
96 %-KI LSM	-1,6;5,9

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regime auch weiterhin in der MOR-005-Studie verabreicht bekamen.

²⁾ ANCOVA für wiederholte Messungen: Änderungen von Baseline mit den Variablen (model terms) Baseline FEV1, Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline 6MWT-Kategorie.

Dies zeichnete sich auch bei den Patienten ab, die von Placebo (in der MOR-004-Studie) auf die Therapie mit Elosulfase alfa wechselten (-1,7 % (\pm 17,98)) (siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: Ergebnisse für den Endpunkt FEV1 (Prozentuale Veränderung von Baseline bis Woche 24 und 48 (MOR-004-Studie und MOR-005-Studie erster Teil); ITT-Population; deskriptive Analyse)

FEV1 (l)	PBO-QW (N=29) ¹⁾
n	9
Mittelwert (SD) / Median	-1,7 (18,0) / -4,5
Min; Max	-20,0; 31,4

¹⁾ Beinhaltet die Patienten, die während der MOR-004-Studie Placebo erhielten und in der MOR-005-Studie auf Elosulfase alfa wöchentlich wechselten.

Sicherheitsaspekte

Insgesamt traten weder im ersten noch im zweiten Teil der MOR-005-Studie Todesfälle auf.

Part 1

UE und SUE: Es traten weder Todesfälle auf, noch erfuhr ein Patient ein UE welches zu einem permanenten Abbruch der Behandlung oder Studie führte.

Insgesamt erfuhren während des ersten Teils (Part 1) der Studie die Mehrheit der Patienten mindestens ein UE. Darunter waren die häufigsten UE Pyrexie (27,6 %) und Kopfschmerzen (31 %) in der Gruppe der Patienten, die von Placebo auf Elosulfase alfa wechselten und Pyrexie (35,7 %), Kopfschmerzen (33,9 %) und Erbrechen (32,1%) in der Kohorte, die in der MOR-004 Elosulfase alfa wöchentlich erhielten und dieses Regimen in der MOR-005 beibehielten.

SUE traten bei 7 Patienten (24,1 %) auf, die von Placebo auf Elosulfase alfa gewechselt waren und bei 7 Patienten (12,5%), die sowohl in der MOR-004-Studie und der MOR-005-Studie Elosulfase alfa wöchentlich verabreicht bekamen.

Überempfindlichkeitsreaktionen: Überempfindlichkeitsreaktionen erfuhr ein Patient (3,4 %) beim Wechsel von Placebo auf Elosulfase alfa und 12 Patienten (21,4 %), die auf einer Therapie mit Elosulfase alfa wöchentlich blieben. Dabei waren die häufigsten Überempfindlichkeitsreaktionen Urtikaria (kein Patient bei Wechsel von Placebo auf Elosulfase alfa und 4 Patienten (6,8 %) bei Beibehaltung des wöchentlichen Regimes).

IAR: Die Inzidenz der IAR lag bei 23 (79,3 %) Patienten in der Placebogruppe, welche auf die Elosulfase alfa wöchentlich-Gruppe wechselten und bei 43 (76,8 %) der Patienten, die in der MOR-005-Studie weiterhin auf dem Elosulfase alfa wöchentlich Regimen blieben. Die Inzidenz der IAR, die entweder zu einer Unterbrechung oder Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Maßnahme erforderten lag bei Patienten, die von Placebo auf Elosulfase alfa wöchentlich wechselten bei 3 (10,3 %) und bei 8 (14,4 %) Patienten, die dem Elosulfase alfa wöchentlich Regimen weiterhin folgten.

Eine zusammengefasste Übersicht der Ergebnisse aus der MOR-004-Studie und dem ersten Teil der Verlängerungsstudie (MOR-005) zur Inzidenz von UE/SUE sowie IAR ist in den Tabellen 45 und 46 dargestellt.

Tabelle 45: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der UE und SUE zusammengefasst aus MOR-004 und Part 1 der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)

n (%)	Qw-Qw (N=58)
Jegliches UE	56 (96,6)
Anzahl der UEs pro Patient (Mittelwert)	25,3
Jegliches UE, welches mit der Studienmedikation assoziiert ist	45 (77,6)
Jegliches SUE	14 (24,1)
Anzahl der SUE pro Patient (Mittelwert)	0,3
Jegliches SUE, welches mit der Studienmedikation assoziiert ist	2 (3,4)
Jegliches UE, welches zum Abbruch der Studie führte	0
Jegliches UE, was zum permanenten Abbruch der Behandlung führte	0
Tod	0

Tabelle 46: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der IAR zusammengefasst aus MOR-004 und Part 1 der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)

n (%)	Qw-Qw (N=58)
Jegliches IAR UE	54 (93,1)
Jegliches IAR UE während der Infusion	54 (93,1)
Jegliches IAR SUE während der Infusion	3 (5,2)
Jegliches IAR UE, welches zu einer Unterbrechung der Infusion führte	24 (41,4)
Jegliches IAR UE, welches zu einem Abbruch der Infusion führte	12 (20,7)
Jegliches IAR UE, welches zu einer Unterbrechung oder Abbruch der Infusion führte und eine medizinische Maßnahme erforderte	17 (29,3)
Jegliches IAR UE, welches zu einem permanenten Studienabbruch führte	0
Jegliches UE, welches zu einer Unterbrechung der Infusion führte	0
Tod	0

Part 2

UE/SUE: Im zweiten Teil der MOR-005-Studie erhielten alle Patienten eine wöchentliche Elosulfase alfa-Therapie. Insgesamt erfuhren 46,7 % der Patienten ein UE und 1,2 % ein SUE (siehe Tabelle 47). Dabei traten am häufigsten Kopfschmerzen (13 %), Erbrechen (8,9 %), Husten (7,1 %) und Übelkeit (7,1 %) auf, welche überwiegend Grad 1 und 2 aufwiesen. In diesem Teil der Studie erfuhr ein geringerer Anteil an Patienten ein SUE verglichen mit Part 1 der MOR-005-Studie (1,2 % (N=169) vs. 24,1 % (N=58)).

Tabelle 47: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz der UE und SUE aus dem zweiten Teil der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)

n (%)	Part 2 (N=169)
Jegliches UE	79 (46,7)
Jegliches SUE	2 (1,2)
Jegliches SUE, welches zu einem permanenten Studienabbruch führte	0
Tod	0

Überempfindlichkeitsreaktionen: 7 Patienten (4,1 %) berichteten von einer Überempfindlichkeitsreaktion. Darunter traten vor allem Urtikaria (Angioödem SMQ) auf (4 (2,4 %)). Alle anderen PTs traten bei lediglich einem Patienten in beiden Gruppen auf.

IAR: Insgesamt traten bei 59 (34,9 %) Patienten IAR auf. Dabei handelte es sich am häufigsten um Kopfschmerzen (8,9 %), Übelkeit (7,1 %) und Erbrechen (4,7 %). Es wurde ein Grad 3 (neurosensorische Taubheit) und kein Grad 4 IAR berichtet. Die meisten IAR waren von milder bis mittelmäßiger Schwere (Grad 1 und 2). Kein Patient brach die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UE, inkl. IAR, ab (siehe Tabelle 48).

Tabelle 48: Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz IAR aus dem zweiten Teil der MOR-005-Studie (Sicherheitspopulation; deskriptive Statistik)

n (%)	Part 2 (N=169)
Jegliches IAR UE	59 (34,9)
Jegliches IAR UE während der Infusion	38 (22,5)
Jegliches IAR SUE während der Infusion	1 (0,6)
Jegliches IAR UE, welches zu einer Unterbrechung der Infusion führte	5 (3,0)
Jegliches IAR UE, welches zu einem Abbruch der Infusion führte	6 (3,6)
Jegliches IAR UE, welches zu einer Unterbrechung oder Abbruch der Infusion führte und eine medizinische Maßnahme erforderte	5 (3,0)
Jegliches IAR UE, welches zu einem permanenten Studienabbruch führte	0
Jegliches UE, welches zu einer Unterbrechung der Infusion führte	0
Tod	0

2.8. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Gesamtpopulation der Studie SERAPHIN einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

Wirksamkeit

Morbidität

Bei einer chronischen Erkrankung, die durch fortschreitende Behinderung, häufig bis zur Immobilität und Verlust funktionaler Fähigkeiten charakterisiert ist, ist eine Verbesserung der Gehstrecke patientenrelevant (Harmatz et al. 2013). Das CHMP klassifiziert die Verbesserung der Gehstrecke unter Behandlung mit BMN 110 (einmal wöchentlich) in der Studie MOR-004 als statistisch signifikanten und klinisch relevanten therapeutischen Effekt (EMA, 2014).[...]

Bei Patienten mit MPS IVA führt die eingeschränkte Mobilität und Ausdauer zu einer verminderten Lebensqualität und Motivation (Hendriksz et al. 2013). Bei Patienten mit schwer eingeschränkten Organfunktionen wie MPS sind bereits kleine Verbesserungen der Gehstrecke klinisch relevant und spiegeln die Fähigkeit des Patienten wider, Alltagsaktivitäten zu verrichten (McDonald et al. 2010).

6MWT

Der geschätzte Behandlungseffekt vom Elosulfase alfa einmal wöchentlich auf die mittlere Gehstreckenverbesserung im 6MWT betrug in der 24. Woche 22,5 m (95% KI 4,0, 40,9; $p=0,0174$) gegenüber Placebo. Der Unterschied der prozentualen Änderung des 6MWT in Woche 24 zwischen der BMN 110 (einmal wöchentlich) und der Placebo-Gruppe betrug 14,9% (95% KI, 2,7, 27,2; $p=0,017$). Die Zwischenauswertung einer Langzeit-Verlängerungsstudie deutete darauf hin, dass der Behandlungseffekt bis Woche 72 zumindest bestehen bleibt. Die quantitative Auswertung der Gehstreckenunterschiede mittels einer kontinuierlichen Responderanalyse zeigte eine signifikante Überlegenheit für alle mit Elosulfase alfa (einmal wöchentlich) behandelten Patienten gegenüber der gesamten Placebo-Gruppe. Approximierte relative Risiken der Gehstreckenverbesserungen von 14 m bis ≥ 95 m zeigten alle eine signifikante Überlegenheit von Elosulfase alfa (einmal wöchentlich) gegenüber der Vergleichstherapie. Die therapeutisch relevante Abschwächung schwerwiegender Symptome stellt für diesen Endpunkt somit einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. [...]

Die Änderung der Gehstrecke in der Studie MOR-004 unter Behandlung mit Elosulfase alfa einmal wöchentlich lag mit 22.5 m oberhalb des angenommenen MCIDs bezogen auf die Ausgangsgehstrecke. Unter Berücksichtigung, dass bei weniger in ihrer Bewegung eingeschränkten Patienten bereits Änderungen der Gehstrecke im Bereich von 5% bis 10% von den Patienten wahrgenommen werden (IQWiG, 2014), ist eine mittlere Änderung der Gehstrecke von nahezu 15% unter Behandlung mit Elosulfase alfa einmal wöchentlich bei MPS IVA-Patienten als klinisch bedeutsam einzustufen. Bei der Ausdauerfähigkeit handelt es sich um eine vitale menschliche Funktion, die dementsprechend auch für MPS IVA-Patienten von entscheidender

Bedeutung ist (Dummer et al. 2013) und wahrscheinlich einen erheblichen Einfluss auf deren Lebensqualität hat (Hendriksz et al. 2013).

Subgruppenanalyse: Da in die Studie MOR-004 ein beträchtlicher Anteil von asiatischen Patienten eingeschlossen war, wurde unter Berücksichtigung der Kriterien internationaler Richtlinien (FDA 2014; EMA 1998) die kontinuierliche Responderanalyse in weißen Patienten durchgeführt, um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu demonstrieren. Auch hier zeigte sich, dass alle mit Elosulfase alfa behandelten Patienten gegenüber den Placebo-behandelten Patienten eine therapeutisch relevante Abschwächung schwerwiegender Krankheitssymptome erfuhren. Die Verbesserung der Gehstrecke war für alle mit Elosulfase alfa behandelten Patienten unabhängig von den Baselinewerten so deutlich, dass die Konfidenzintervalle der approximierten relativen Risiken im therapeutisch relevanten Bereich alle unter dem Schwellenwert von 0,9 lagen.

MPS HAQ

Die Auswertung des MPS HAQ zeigte positive Trends für die Überlegenheit von Elosulfase alfa hinsichtlich der Mobilität und der Hilfe durch Betreuer bei Alltagsaktivitäten. Möglicherweise war die Studiendauer jedoch zu kurz, um bei diesen Endpunkten signifikante Änderungen erwarten zu können. Die Zahl der Patienten, die einen Rollstuhl benötigten stieg in der Placebo-Gruppe im Verlauf der Studie um fünf Patienten (8.8%) an, während in den Elosulfase alfa-Gruppen keiner der Patienten zusätzlich einen Rollstuhl benötigte. Dieser Befund ist potentiell von hoher klinischer Relevanz, die Größe des Effektes kann jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht eingeschätzt werden.

MVV

Hinsichtlich des Parameters MVV zeigte sich ein Trend zugunsten von Elosulfase alfa einmal wöchentlich verglichen mit Placebo. Andere weniger sensitive respiratorische Parameter unterschieden sich zu Woche 24 im Gruppenvergleich nicht signifikant. [...] Die Ergebnisse einer Zwischenauswertung der Verlängerungsstudie MOR-005 zeigten jedoch schon signifikante Veränderungen des Endpunktes ‚forcierte Vitalkapazität‘ (MVV) in Elosulfase alfa behandelten Patienten gegenüber dem Ausgangszustand.

Anthropometrie

Bei noch im Wachstum befindlichen Patienten, zeigten beide Elosulfase alfa-Dosen einen positiven Effekt auf die Wachstumsrate und die Körpergröße, der Unterschied verglichen mit Placebo war allerdings nicht signifikant, was auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist. Auch dieser Befund ist potentiell von hoher klinischer Relevanz.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Bewertung der UEs ist zu berücksichtigen, dass zur Behandlung der MPS IVA bislang keine zweckmäßige Vergleichstherapie zugelassen ist. Ein Zusatznutzen im Sinne einer Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder anderer Nebenwirkungen ist dementsprechend für Elosulfase alfa nicht belegbar. Zudem ist zu beachten, dass Elosulfase

alfa nur unter streng kontrollierten klinischen Bedingungen und unter enger Beobachtung des Patienten verabreicht wird.[...]

Unter Berücksichtigung, dass es sich um vorübergehende, meist nicht schwerwiegende UEs handelt, ergibt sich hinsichtlich der UEs insbesondere der Infusionsreaktionen allenfalls ein geringer Nachteil für Elosulfase alfa gegenüber einer Nichtbehandlung, dem ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Wirksamkeitsendpunkt gegenüber steht.

Zusammenfassung

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ergibt sich somit insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1. Design und Methodik der Studie MOR-004

Die folgenden Ausführungen beziehen sich – soweit nicht anderweitig angegeben – auf die pivotale MOR-004-Studie, deren Ergebnisse der pU im Dossier primär (in der Dosierung von Elosulfase alfa einmal pro Woche) als Grundlage für seine Ausführungen zum Zusatznutzen heranzieht. Ferner existiert eine ergänzende Studie (MOR-005). Diese Studie hatte zum Ziel, die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Elosulfase alfa zu prüfen. Die ergänzende Studie setzt sich aus zwei aufeinanderfolgenden Studienteilen zusammen. In einem ersten doppelblinden Teil (Part 1) befanden sich alle Patienten, die in der vorherigen MOR-004-Studie eine Therapie mit Elosulfase alfa bekommen hatten (mit ihrem jeweiligen Therapieregime). In einem zweiten, offenen Teil (Part 2) wurden die in der MOR-004-Studie untersuchten Placebopatienten in die beiden Elosulfase alfa-Gruppen randomisiert (hier nur die 1x wöchentliche Dosierung relevant).

Bei der MOR-004-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, multi-nationale, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa über 24 Wochen. Die Studie wurde an 33 Zentren in 17 Ländern, zwischen dem 1. Februar 2011 (erste Aufnahme eines Patienten) und dem 16. August 2012 (letzte Dosis verabreicht) durchgeführt. Das primäre Studienziel war die Veränderung im 6 MWT unter Elosulfase alfa im Vergleich zu Placebo.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei ca. 23,6 Wochen im Elosulfase alfa-Arm und bei ca. 24 Wochen im Placebo-Arm. Die Primäranalyse zur Wirksamkeit erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Es wurden einige Änderungen der Methodik durchgeführt. Da diese Änderungen jedoch bereits vor Beginn oder vor Entblindung der Studie implementiert wurden und entsprechend im Studienbericht oder SAP dokumentiert wurden, wird davon ausgegangen, dass diese Modifikationen keinen verzerrenden Einfluss auf die Berichterstattung oder Interpretation der Studienergebnisse hatten.

In der Studie waren Patienten mit gesicherter MPS IVA im Alter von ≥ 5 Jahren mit einer Gehstrecke zwischen 30 und 325 m eingeschlossen. Derzeit existiert keine etablierte Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und multidisziplinär. Bei schweren Fällen können gesundheitliche Probleme wie u.a. Hernien, Wachstumsdefizite, Gelenkdeformierungen schon in den ersten 2 Lebensjahren auftreten. Eine frühzeitige Diagnose ist daher von großer Bedeutung, um eine Behandlung so früh wie möglich beginnen zu können und damit ein größtmöglicher Behandlungserfolg erzielt werden kann. Unter diesem Gesichtspunkt ist zu betonen, dass trotz der Zulassung von Elosulfase alfa für alle Altersgruppen Patienten < 5 Jahre nicht in dieser Studie betrachtet wurden.

Die Baselinecharakteristika des Elosulfase alfa- und des Placebo-Arms unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Im Durchschnitt betrug das Alter der eingeschlossenen Patienten 13 Jahre (Median: 11,1 Jahre) in der Elosulfase alfa-Gruppe und 15 Jahre (Median 11,9 Jahre) in der Placebogruppe, wobei die Altersgruppe der Patienten zwischen 5-11 Jahren am häufigsten vertreten war. Im Schnitt lag das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei rund 6 Jahren (in beiden Gruppen), mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer seit Diagnose-

stellung zwischen 6 (in der Elosulfase-Gruppe) und 8 (in der Placebo-Gruppe) Jahren. Insgesamt war ein leicht höherer Anteil an weißen Patienten in der Placebogruppe (74,6 % vs. 62,1 %) vertreten. Der Anteil an Patienten einer nicht-hispanischen Abstammung bzw. Latinos lag unter dem Interventionsarm höher, verglichen mit Placebo (84,5 % vs. 78 %). Es lassen sich jedoch keine Hinweise aus den Ergebnissen ableiten, dass die Erkrankung bei verschiedenen Ethnizitäten unterschiedlich verläuft. Basierend auf dem MPS HAQ, schienen die Patienten unter der Elosulfase alfa-Gruppe in ihrer Mobilität mehr eingeschränkt zu sein als die Patienten in der Placebogruppe. Zu Beginn der Studie gaben mehr Patienten oder deren Betreuer in der Elosulfase alfa-Gruppe an, dass die Patienten einen Rollstuhl benötigten (51,7 % vs. 37,3 %), während die Notwendigkeit einer Gehhilfe zu Beginn der Studie zwischen beiden Armen vergleichbar war (30,5 % vs. 29,3 %).

Hinsichtlich der Prämedikation vor den Infusionen, welche teilweise vorgeschrieben waren, lag der Anteil der Patienten bei allen Prämedikationen, bis auf die Einnahme von Piperazinderivaten, in der Elosulfase alfa-Gruppe höher verglichen mit dem Placeboarm. Es muss jedoch erwähnt werden, dass in beiden Gruppen nahezu alle Patienten mindestens eine Prämedikation erhielten. Auffällig ist jedoch der zum Teil große Unterschied bezüglich der Einnahme zwischen den Gruppen.

Die häufigsten Begleitmedikationen (> 30 % in einer der Gruppen) waren Anilide, andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Glukokortikoide, Propionsäurederivative, Aminoalkylether und Piperazinderivative (siehe Tabelle 4). Nach Angaben des Herstellers war der Anteil der Patienten, welche Aminoalkylether (13,6 % vs. 32,8 %) und H₂-Rezeptorantagonisten (6,8 % vs. 29,3 %) als Begleitmedikation einnahmen in der Placebogruppe niedriger als in der Elosulfase alfa-Gruppe. Demgegenüber wandten mehr Patienten der Placebogruppe Amide (15,3 % vs. 8,6 %) und Benzodiazepine (15,3 % vs. 6,9 %) als Begleitmedikation an.

In der Studie wurden Patienten mit einer früheren hämatopoetischen SZT, einer größeren Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt oder geplanter schwerer Operation während der 24-wöchigen Behandlung, einer Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten von Elosulfase alfa bzw. einer früheren Behandlung mit Elosulfase alfa, Schwangere oder stillende Mütter sowie Patienten, die Begleiterkrankungen oder -bedingungen einschließlic (aber nicht begrenzt auf) Wirbelsäuleninstabilität, klinisch signifikante Kompression des Rückenmarks oder schwere kardiale Erkrankungen, die mit der Teilnahme an der Studie oder der Sicherheit aus Sicht des Prüfarztes interferieren könnten, ausgeschlossen.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 der Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg einmal wöchentlich oder jede zweite Woche oder Placebo einmal wöchentlich randomisiert. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach 6MWT-Kategorien (≤ 200 m und > 200 m bei der Screening-Untersuchung) und Altersgruppen (5-11, 12-18 und ≥ 19 Jahre). Elosulfase alfa ist nur in der Dosierung 2,0 mg/kg/einmal pro Woche in Deutschland zugelassen, daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nur diese Gruppe im Vergleich zu Placebo dargestellt. Im Elosulfase alfa-Arm waren 58 Patienten und im Placebo-Arm 59 Patienten randomisiert. Die Randomisierung und Fallzahlplanung sind im Studienprotokoll beschrieben und wurden adäquat umgesetzt.

Insgesamt wird aufgrund des Designs und der Methodik der MOR-004-Studie von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Ergänzende (ungeplante) post-hoc-Analysen müssen jedoch insgesamt mit Vorsicht interpretiert werden.

Trotz der hohen Evidenzstufe der pivotalen MOR-004-Studie, sind der kleine Stichprobenumfang und die kurze Studiendauer von 24 Wochen, insbesondere hinsichtlich des Endpunktes körperliche(s) Wachstum/Entwicklung, kritisch anzumerken. Basierend auf der kurzen Studiendauer, wurde seitens des Herstellers entschieden die Zielgröße Mortalität nicht als Wirksamkeitsendpunkt zu erfassen. Angaben zu Todesfällen finden sich lediglich unter den Sicherheitsaspekten. Demnach liegen, basierend auf der pivotalen MOR-004-Studie, derzeit keine Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Diese Limitation wird auch von der EMA im Bewertungsbericht zu Elosulfase alfa adressiert und die Erhebung von Langzeitdaten, insbesondere aufgrund des variablen und chronischen Verlaufs der Erkrankung, angeraten („The long-term effects have not been demonstrated yet. Although most data suggest that the treatment-effect is sustained in the long-term, overall interpretation is hampered by the limited number of patients in the clinical trials. Given the heterogeneity of the disease severity and progression of disease, clinically relevant efficacy should be supported by sufficient data obtained over a longer period before robust conclusions on patient benefit can be drawn.“ (EMA, 2014)). Im weiteren Bericht, wird die Durchführung eines Registers, insbesondere hinsichtlich der Sicherheitsdaten empfohlen: “The CHMP was in agreement with the set-up of a disease specific registry for patients diagnosed with Morquio disease A Syndrome, including Morquio A syndrome patients who are treated with Vimizim” (EMA, 2014).

3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit

Primärer Endpunkt

Veränderung des 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24

Die 6-Minuten-Gehstrecke wurde zum Zeitpunkt des Screenings, der Randomisierung, zu Woche 12 und Woche 24 mithilfe des 6MWT bestimmt. Beim 6MWT wurde die Strecke bestimmt, die die Patienten über sechs Minuten in einem 30 m langen, flachen Korridor zurücklegen konnten. Fehlende Werte wurden adäquat imputiert. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist insgesamt niedrig.

Allgemein kann die körperliche Belastbarkeit, insbesondere in diesem Erkrankungsbild, als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Morbidität eingeschätzt werden. Der 6MWT gilt als ein standardisiertes und etabliertes Instrument, welches in vielen Arzneimittelstudien verschiedenster Erkrankungen eingesetzt wurde. Anzumerken ist jedoch, dass derzeit eine Validierung des 6MWT für Patienten in diesem konkreten Anwendungsgebiet (MPS IVA) nicht vorliegt.

Es zeigte sich in der pivotalen MOR-004-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Elosulfase alfa, wobei dabei der geschätzte Behandlungseffekt nach 24 Wochen eine 22,5 m weitere Gehstrecke in der Elosulfase alfa-Gruppe (verglichen mit der Placebo-Gruppe) betrug. Die Sensitivitäts- und unterstützenden Analysen zeigten konsistente Ergeb-

nisse. Dieser Behandlungseffekt war bereits in Woche 12 (23,7 m Elosulfase alfa vs. 12,7 m Placebo) erkennbar und nahm bis zu Woche 24 weiter zu. Auf der Basis von Zwischenergebnissen der darauffolgenden Verlängerungsstudie (MOR-005), war eine Fortsetzung hinsichtlich einer verbesserten 6-Minuten-Gehstrecke unter Elosulfase alfa bis zu Woche 36 zu verzeichnen (Woche 12 in MOR-005-Studie; 42,2 (SD: 52,1)). Dieser Trend zeichnete sich jedoch im weiteren Verlauf (Woche 48) nicht ab und näherte sich wieder dem Behandlungseffekt zu Woche 24 (33,4 (SD: 64,9)) an. Es ist daher auch möglich, dass es sich nicht um einen nachhaltigen Effekt handelt. Es ist zu berücksichtigen, dass lediglich die Hälfte der Probanden pro Behandlungsgruppe den Auswertungszeitpunkt in Woche 48 erreichte. Zudem muss bei den Ergebnissen berücksichtigt werden, dass aufgrund verschiedener Auswertungspläne in Part 1 und 2 der MOR-005-Studie, nicht für alle Patienten die Werte in Woche 48 erfasst werden konnten. Auch war der Zeitpunkt des Übergangs auf die wöchentliche Dosierung für jeden Patienten unterschiedlich.

Die a priori festgelegten Subgruppenanalysen wiesen insgesamt keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinsichtlich einer Interaktion auf. Bei Betrachtung der Stratifizierungsparameter der Studie (6MWT-Kategorien und Altersgruppen) ist zu erwähnen, dass ein Hinweis auf eine größere Wirksamkeit von Elosulfase alfa in der Gruppe der Patienten mit deutlich eingeschränkter Gehfähigkeit (Kategorie ≤ 200 : $p=0,0074$ /p-Wert für Interaktion: $p=0,1232$) und bei Patienten im Alter von 12-18 Jahren ($p=0,0086$ / p-Wert für Interaktion Alter 12-18 Jahre – Alter 5-11 Jahre: $p=0,1224$), vorlag. Diese Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der kleinen Gruppengrößen sowie dem fehlenden Nachweis einer Interaktion kritisch betrachtet werden.

Im EPAR wird hinsichtlich des Behandlungseffektes im 6MWT in der MOR-004-Studie von einem klinisch relevanten Effekt gesprochen "Overall, the available data show a statistically significant and clinically relevant effect of elosulfase alfa once a week on the distance walked in the 6MWT compared to placebo[...]" (EMA, 2014). Demgegenüber schätzt die FDA die klinische Relevanz des Effekts kritisch ein: "However, currently there is no consensus regarding the clinical meaningfulness of the primary study endpoint of 6MWT distance. Consequently, it may be difficult to determine whether the MOR-004 study results, albeit statistically significant, were clinically significant for the BMN 110 2.0 mg/kg/week dose. The findings in the secondary efficacy endpoint of 3 MSCT did not show clinical or statistical significance. Without supportive data from the 3MSCT, the overall level of evidence for the efficacy of VIMIZIM on morbidity may be questionable" (FDA, 2013). Aufgrund gegenwärtig fehlender verlässlicher Studien bezüglich einer validierten minimal important difference (MID) bei MPS-Patienten (inkl. MPS IVA-Patienten), sowohl für Gruppenunterschiede als auch für individuelle Responderanalysen, ist die Patientenrelevanz jedoch vorerst als unklar anzusehen. Der pU nähert sich mittels unterschiedlicher, vor und nach Studienbeginn geplanter, Responderanalysen einer MID an. Die Ergebnisse dieser Analysen sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Die Responderkriterien aufgrund der durchgeführten Delphi-Studie stellen keine patientenbasierte/-generierte Daten dar, sondern expertenbasierte Einschätzungen, sodass deren Relevanz für die Patienten letztendlich unklar bleibt. Die ergänzenden Auswertungen (KVF inkl. Quantifizierung mittels Mann-Whitney-U-Test) stellen weitere unterstützende Analysen dar, mit denen der pU, basierend auf einem beschriebenen Vorgehen des IQWiG in seinem Methodenpapier, die Patientenrelevanz der Ergebnisse darlegt. Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu zeigen, wurde zusätz-

lich für die „weiße“ im Vergleich zur Gesamtpopulation eine kontinuierliche Responderanalyse durchgeführt. In dieser Auswertung zeigte sich ebenfalls ein Vorteil unter einer Therapie mit Elosulfase alfa gegenüber Placebo bei Betrachtung der weißen Population. Dieser Effekt war dabei numerisch größer im Vergleich zu der Gesamtpopulation in der Studie.

Grundsätzlich werden die genannten zusätzlichen Auswertungen des Herstellers zwar als sachgerecht eingeschätzt, sind jedoch lediglich als *unterstützend* für die Darstellung der Patientenrelevanz zu sehen.

Sekundäre Endpunkte

Morbidität

Veränderung des 3MSCT

Der 3MSCT wurde während Screening-Visite, in Woche 12 und 24 erhoben. Die Patienten wurden entsprechend eines vorgegebenen Skriptes aufgefordert, über 3 min eine Treppe mit Geländer, welches zur Unterstützung genutzt werden konnte, hinaufzusteigen. Der Wortlaut der Motivationen seitens des Klinikpersonals während des Tests war ebenfalls vorgegeben. Die Treppe sollte angemessen beleuchtet sein und mindestens 127 Stufen haben; das Fehlen einer Treppe mit 127 Stufen stellte allerdings keinen Ausschlussgrund dar. Eine physische Unterstützung des Patienten während des Tests war nicht erlaubt, jedoch konnten die Patienten während des Tests im Stehen (hinsetzen war nicht erlaubt) eine Pause einlegen (angelehnt an eine Wand oder das Geländer). Fehlende Werte wurden adäquat imputiert und das Verzerrungspotential des Endpunkts ist insgesamt als niedrig einzuschätzen.

Analog zu den Ausführungen beim 6MWT, ist die körperliche Belastbarkeit, insbesondere bei diesem Krankheitsbild, insgesamt als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Morbidität einzuschätzen. Die Ergebnisse der Ausdauer im 3MSCT zeigten in der MOR-004-Studie eine numerische Verbesserung unter Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber Placebo. Der geschätzte Behandlungseffekt in Woche 24 betrug verglichen mit Placebo 1,1 (LSM, 95 %-KI: -2,1;4,4) Stufen/min. Eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht ($p=0,4935$). Sensitivitätsanalysen und weitere unterstützenden Analysen bestätigen dieses Ergebnis. Die Zwischenergebnisse der Verlängerungsstudie (MOR-005) zeigen eine anhaltende Verbesserung unter der Therapie mit Elosulfase alfa (Woche 36: 5,9 (SD: 8,41) und Woche 48: 7,3 (SD: 10,78)). Im EPAR wird dieser positive Trend als unterstützendes Ergebnis für einen klinisch relevanten Effekt des 6MWT gesehen „Given the improvement in 3MSCT [...] the observed effect of the 6MWT can be considered clinical relevant.“ (EMA, 2014).

Die Subgruppenanalysen hinsichtlich der stratifizierten Parameter in der Studie (Gehstrecke und Altersklassen) sowie die Rasse und die geographische Region hatten keinen Einfluss auf das Ergebnis des 3MSCT. Lediglich in der Subgruppe nach Geschlecht zeigte ein Hinweis auf eine Interaktion ($p=0,1790$).

Im Gegensatz zum 6MWT stellt der 3MSCT kein standardisiertes Instrument dar. Es ist anzumerken, dass detaillierte Angaben (wie z.B. ein Manual) fehlen, sodass die Frage der adäquaten Erhebung nicht abschließend beantwortet werden kann. Dennoch wurde die Ausdauer anhand des 3MSCT innerhalb der Studie einheitlich und standardisiert für alle

Patienten erhoben, sodass hier von keinem verzerrenden Effekt ausgegangen wird. Allerdings wurde in einem Briefing-Dokument der FDA die mangelnde Erfahrung mit diesem Test angesprochen. Es wird darauf hingewiesen, dass MPS IVA-Patienten aufgrund der schweren Beeinträchtigungen des Skeletts Schwierigkeiten beim Treppensteigen haben können. Die Eignung dieses Testes als Erhebungsinstrument bei MPS IVA-Patienten sollte daher, nach Aussagen der FDA, diskutiert werden.

Bezüglich der Relevanz des Behandlungseffekts für den 3MSCT liegt derzeit keine validierte MID bei MPS IVA sowie anderen Erkrankungen vor. Insgesamt ist somit die Aussagekraft dieses Tests im Gegensatz zum 6MWT eingeschränkter und kann daher nur als unterstützender Endpunkt für die Gehstrecke im 6MWT angesehen werden (zumal der 3MSCT das Ziel hat, die gleiche Endpunktkategorie (körperliche Belastbarkeit) zu erfassen). Analog zur 6-Minuten-Gehstrecke wurden auch hier vom pU vor Beginn der Studie auf Basis von Delphi-Kriterien klassische Responderanalysen sowie Auswertungen mittels der KVF durchgeführt. Die Ergebnisse waren dabei denen der Primäranalyse ähnlich und gleichgerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Quantifizierung mittels des Mann-Whitney-U-Tests und die anschließende Umwandlung der Effektgröße in RR wurde für den 3MSCT nicht vorgenommen. Wie bereits im Abschnitt zur 6-Minuten-Gehstrecke erläutert, sind auch hier die genannten methodischen Einschränkungen hinsichtlich der Responderanalysen zu beachten.

Tertiäre Endpunkte

MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)

Der in der pivotalen Studie MOR-004 evaluierte Endpunkt MPS HAQ hatte das Ziel, die Funktionen bei üblichen Alltagsaktivitäten bzw. inwieweit der Patient im Alltag selbständig ist zu erfassen. Aufgrund dessen, dass ein Hauptsymptom dieser Erkrankung die sehr eingeschränkte Mobilität der Patienten darstellt, ist die Erhebung als relevant einzuschätzen. Hierzu wurde der Fragebogen während der Eingangsvsitede sowie zu Woche 12 und 24 von den Patienten oder deren Betreuern (bei Patienten < 14 Jahre) ausgefüllt. Es wurde jeweils für die Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Unterstützung durch die Betreuer ein Gesamtscore gebildet. Dies wurde vorab im Studienbericht bzw. statistischen Analyseplan definiert. Zusätzlich wurden zwei Fragen, welche zwar zur Domäne Mobilität gehören, aber spezifisch die Benutzung eines Rollstuhls oder von Gehhilfen betreffen, bei der Berechnung des Gesamtmobilitätsscore nicht berücksichtigt und separat ausgewertet. Es ist anzumerken, dass diese Analyse nicht vorab im Studienbericht oder statistischen Analyseplan geplant war und somit eine post-hoc-Analyse darstellt. Ebenso wird die Herausnahme dieser zwei Fragen bei der Berechnung des Gesamtscores vom pU nicht diskutiert. Aufgrund fehlender Angaben des Instrumentes, wie beispielsweise zur standardisierten Erhebung (inkl. der entsprechenden Alterskohorten), bleibt die Frage, ob diese Erhebung adäquat durchgeführt wurde, unklar. Auf Basis dessen wird auch das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes insgesamt als unklar eingestuft.

Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede, allerdings positive Trends in den Dimensionen Mobilität und Unterstützung durch die Betreuer. In der separaten Auswertung bezüglich der Notwendigkeit von Gehhilfen/Rollstühlen, deutete sich ein positiver Trend

hinsichtlich der Benutzung von Rollstühlen unter der Therapie mit Elosulfase alfa ab. Während sich eine Zunahme in Woche 24 bei den Patienten (n=5) unter Placebo abzeichnete, blieb die Anzahl an Patienten, die einen Rollstuhl benötigten in der Elosulfase alfa-Gruppe konstant. Diese Unterschiede zeigten sich jedoch nicht hinsichtlich der Notwendigkeit von Gehhilfen. Es liegen derzeit keine supportiven Daten aus der MOR-005-Studie zu diesem Endpunkt vor.

Es ist zu berücksichtigen, dass derzeit keine Validierungsstudien zum MPS HAQ-Instrument bei MPS IVA-Patienten oder anderen Typen der MPS vorliegen. Die Validität und Patientenrelevanz des MPS HAQ bleibt daher bei unterschiedlichen MPS-Typen (inkl. MPS IVA) unklar. Der MPS HAQ kann als Indikator für die Krankheitslast gewertet werden und ist somit im weitesten Sinne der Endpunktkategorie Morbidität zuzurechnen. Inwieweit das Instrument jedoch aufgrund methodischer Einschränkungen, wie fehlender Validierungsstudien oder fraglicher Änderungssensitivität (Aussage Briefing-Dokument FDA, siehe Abschnitt 3), ein geeignetes und valides Instrument zur Bewertung der Morbidität bei dieser Erkrankung ist, bleibt fraglich.

Anthropometrische Messungen (Stehhöhe, Sitzhöhe, Körperlänge, Gewicht, z-Werte und Wachstumsrate)

Die anthropometrischen Zielgrößen waren im Studienprotokoll als zusätzliche Parameter und im statistischen Analyseplan als tertiäre Wirksamkeitsendpunkte definiert. Die Messungen wurden zu Beginn der Studie und nach 24 Wochen erhoben und schlossen die Stehhöhe, Körperlänge, Sitzhöhe und das Körpergewicht ein. Die normalisierte Körpergröße im Stehen (z-Wert) wurde unter Verwendung der normativen Daten des CDC (2000) analysiert und die Analyse wurde auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt. 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). Diese Analyse wurde ebenfalls auf männliche Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren und weibliche Patienten im Alter von ≤ 15 Jahren beschränkt und dabei ein Primäranalyse-ähnliches ANCOVA-Modell mit einer zusätzlichen Baseline-Kovariate eingesetzt.

Die erhobenen Parameter hinsichtlich des Wachstums der Patienten sind, vor allem bei Kindern, als patientenrelevant einzustufen. Hierbei sind vor allem die Ergebnisse der Größe im Stehen (standing height) und der Wachstumsrate zu betrachten, da hierzu statistische Analysen mit alters- und geschlechtsadjustierten z-Werten vorliegen. Die anderen anthropometrischen Parameter wurden lediglich mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Eine Begründung, weshalb für die weiteren Parameter keine z-Werte berichtet wurden, konnte aus den Unterlagen nicht entnommen werden. Bei den jüngeren Patienten (männlich ≤ 18 Jahre, weiblich ≤ 15 Jahre) betrug die z-Werte zur Stehhöhe am Anfang der Studie in beiden Gruppen mindestens fünf SDs unterhalb der normalen altersadjustierten Stehhöhe, bei der normalisierten Wachstumsrate lagen diese bei ca. einer SD unter der normalen altersadjustierten Wachstumsrate. Die Ergebnisse der MOR-004-Studie zeigen, dass die Therapie mit Elosulfase alfa bei jüngeren Patienten einen numerisch, aber nicht statistisch signifikant, positiven Effekt auf die Körpergröße (geschätzter Behandlungseffekt bis Woche 24 (z-Wert): 0,1)

und die Wachstumsrate (geschätzter Behandlungseffekt bis Woche 24 (z-Wert): 0,4) im Vergleich zu Placebo hat. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Kinder und Jugendlichen in beiden Gruppen weiterhin eine sehr viel niedrigere altersadjustierte Stehgröße aufweisen. Auch die deskriptiven Ergebnisse hinsichtlich der anderen anthropometrischen Messungen (Körpergewicht, Sitzhöhe, Körperlänge) weisen, trotz fehlendem p-Wert, einen nicht signifikant unterschiedlichen Behandlungseffekt auf. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass für derart relevante Endpunkte Studien mit einer längeren Studiendauer notwendig sind. Die fehlende statistische Signifikanz der Wachstumsparameter kann u.U. mit der relativ kurzen Studiendauer von 24 Wochen zusammenhängen. Die Wachstumsrate während der Studie wurde mit einer Wachstumsrate vor Beginn der Studie verglichen. Dies bezog sich auf Patienten, bei denen diese Daten innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn vorlagen, sodass die Randomisierung nicht eingehalten wurde. Aufgrund des Fehlens von weiteren Angaben hinsichtlich der verwendeten retrospektiven Daten bleibt deren Validität unklar. Es wird daher insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Die Zwischenergebnisse der anknüpfenden MOR-005-Studie deuten darauf hin, dass der Effekt hinsichtlich der normalisierten Stehhöhe (standing height), der Wachstumsrate und den anderen Parameter unter der längeren Behandlung mit Elosulfase alfa beibehalten wird, bei jedoch großen Standardabweichungen (siehe Abschnitt 3).

Insgesamt sollten die vorläufigen Ergebnisse der MOR-005-Studie jedoch, aufgrund des offenen und nicht vergleichenden Studiendesigns sowie weiteren methodischen Limitation (u.a. unterschiedliche Auswertungspläne zu Beginn), sehr vorsichtig betrachtet werden.

Allgemein ist anzumerken, dass MPS IVA-Patienten mit einer erheblichen Deformierung des Skelettsystems oft unter beträchtlichen Schmerzen leiden, welche folglich zu einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität führen kann. Solch ein, insbesondere für dieses Erkrankungsbild relevanter, Morbiditätsparameter wurde jedoch in der Studie nicht untersucht.

Respiratorische Funktion

Der pU beschreibt verschiedene Parameter der Lungenfunktion als Surrogate für die Morbidität hinsichtlich obstruktiver Lungenerkrankungen. Dabei berücksichtigt er insbesondere das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (MVV) und die Einsekundenkapazität (FEV1). Allgemein ist für die Berücksichtigung von Surrogatendpunkten eine adäquate Validierung (Korrelation zwischen Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt) notwendig. Es konnten keine Validierungsstudien bei MPS IVA-Patienten aus den Unterlagen des pU entnommen werden. Die Validität für die respiratorischen Parameter als Surrogat für Morbidität in diesem spezifischen Krankheitsbild wird daher als nicht belegt angesehen.

Verglichen mit Placebo verbesserte sich das MVV bis Woche 24 numerisch unter der Therapie mit Elosulfase alfa ($p=0,0943$). Der geschätzte Behandlungseffekt des MVV lag bei 10,3 % verglichen mit Placebo. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht ($p=0,0943$; 95 %-KI: -1,8;22,4). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und Responderanalysen waren gleichgerichtet und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. *Zudem führte die Behandlung mit Elosulfase alfa zu einer numerischen, jedoch nicht statistisch signifikanten*

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Elosulfase alfa

Verbesserung des FEV1 ($p=0,6129$). Das Ausmaß der Änderung ist jedoch gering einzuschätzen (prozentuale Änderung des FEV1 von Baseline bis Woche 24 zwischen den Gruppen: 1,8 %, 95 %-KI: -5,5 %;9,2 %). Dies merkt auch die EMA in ihrem Bewertungsbericht an: "Treatment with elosulfase alfa led to a small numerical improvement in the Forced Vital Capacity (FVC) per cent change from baseline compared to placebo at week 24, while the effect on Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1), Forced Inspiratory Vital Capacity (FIVC), and Forced Expiratory Time (FET) are considered negligible." (EMA, 2014).

Zwischenergebnisse aus der Verlängerungsstudie (MOR-005) zur Beurteilung der respiratorischen Funktion (MVV und FEV1) sind aufgrund der geringen Fallzahl als sehr eingeschränkt einzustufen. Zudem weisen die Daten teilweise heterogene Ergebnisse auf. Während sich hinsichtlich des MVV sowohl bei Patienten, die von Placebo auf eine Therapie mit Elosulfase alfa wechselten, ein anhaltender positiver Trend zeigt, ist bei den anderen Patientengruppen (Patienten, die in der MOR-004-Studie Elosulfase alfa wöchentlich erhalten hatten und dies weiterhin in der MOR-005-Studie bekamen bzw. Patienten die von Placebo auf Elosulfase alfa wechselten) hinsichtlich beider Parameter eine Verschlechterung zu verzeichnen. Insgesamt sollte die Aussagekraft dieser Auswertungen aufgrund der genannten geringen Fallzahl, der fehlenden Vergleichsgruppe und anderen methodischen Limitationen der MOR-005-Studie (z.B. unterschiedliche Zuteilungsprozedur), kritisch gesehen werden.

Die Subgruppenanalyse zur MVV wies, mit Ausnahme der Altersklasse, einen vergleichbaren Behandlungseffekt auf verglichen mit der Gesamtpopulation. Patienten im Alter zwischen fünf und 11 Jahren schienen nach 24 Wochen statistisch signifikant von einer Therapie mit Elosulfase alfa zu profitieren. Für die Gesamtpopulation hingegen deutete sich keine signifikante Veränderung im Parameter MVV an. Hier sind die bei den anderen Endpunkten bereits genannten methodischen Einschränkungen zur Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Derzeit liegen keine MIDs für die erhobenen respiratorischen Parameter bei MPS IVA-Patienten vor. Basierend auf der vom pU initiierten Delphi-Studie wurde versucht, sich einer MID für den Endpunkt MVV zu nähern und diese mit einer a priori geplanten klassischen Responderanalyse sowie einer Auswertung basierend auf der KVF zu analysieren. Für die auch hier geltenden Limitationen bezüglich der Aussagekraft dieser Analysen siehe die Ausführungen zum Endpunkt 6MWT. Neben der bereits angeführten fraglichen Validität der respiratorischen Parameter bleibt daher vorerst auch die klinische Relevanz unklar. Es sollte dennoch berücksichtigt werden, dass die eingeschränkte respiratorische Funktion, insbesondere hinsichtlich der Thoraxbeweglichkeit, ein Hauptsymptom und zusätzlich eine häufige Todesursache bei Patienten mit dieser Erkrankung darstellt. Um nennenswerte Änderungen der respiratorischen Parameter erreichen zu können, wäre vermutlich eine längere Behandlungsdauer erforderlich.

3.3. Endpunkte zur Sicherheit

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. Insgesamt lag die durchschnittliche Dauer der Behandlung in der Safety-Population bei 23,6 (SD:3,0) unter Elosulfase alfa und bei 24,0 Wochen (SD: 0,2) unter Placebo und war somit zwischen den Gruppen vergleichbar.

Es traten keine Todesfälle während der Studie auf. Zudem entwickelte kein Patient ein UE, das zum Abbruch der Behandlung führte.

Insgesamt trat bei fast allen Studienteilnehmern in beiden Gruppen (N=57 (96,6 %) Placebo-Gruppe und N=56 (96,6 %) Elosulfase alfa) mindestens ein behandlungsspezifisches UE auf. Die Ausprägung war dabei meist von milder bis mittelschwerer Art. Zu den am häufigsten unter Elosulfase alfa auftretenden Nebenwirkungen in der MOR-004-Studie gehörten Erbrechen (44,8 %), Fieber (43,1%) und Kopfschmerzen (41,4 %). Dabei waren Fieber, Übelkeit und abdominale Schmerzen mindestens 10 % öfter unter Elosulfase alfa (verglichen mit Placebo) zu verzeichnen.

Überempfindlichkeitsreaktionen waren insgesamt vermehrt unter der Therapie mit Elosulfase alfa zu finden (11,9 % vs. 20,7 %), jedoch wurde nach Angaben des Herstellers lediglich bei einem Patienten unter der Therapie mit Elosulfase alfa die Infusion aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen unterbrochen. Darunter waren die häufigsten UE (nach PT) unter Elosulfase alfa Urtikaria (4 vs. keine) und Überempfindlichkeitsreaktionen (3 vs. 1).

Unabhängig von der Gruppe trat bei den meisten Patienten mindestens ein IAR von meist milder bis mittelschwerer Ausprägung auf (91,5 %, 291 Ereignisse Placebo und 89,7 %, 511 Ereignisse Elosulfase alfa). Die häufigsten UE (Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen) waren dabei gleichzeitig die häufigsten IAR. Die Inzidenz der IAR, welche sich um mindestens 10% zwischen Placebo und dem Elosulfase alfa-Arm unterschied, wies vor allem Erbrechen und Fieber häufiger unter Elosulfase alfa auf. Zudem lag der Anteil der Patienten mit IAR, welches entweder eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Infusion und eine medizinische Intervention erforderten (meist i.v. Antihistaminika oder i.v. Steroide) höher unter der aktiven Therapie (22,4 % vs. 0 %). Nach Angaben aus dem Dossier brach kein Patient die Studie aufgrund von UE einschließlich IAR ab.

Der pU geht davon aus, dass Elosulfase alfa ein mit anderen ERT vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist. Auch hier ist auf das Fehlen von Langzeitdaten zu Elosulfase alfa hinzuweisen. Wie bereits erwähnt, wird diesbezüglich von der EMA im Bewertungsbericht die Einrichtung eines Registers angeraten: "The Applicant should set up an MPS IVA disease registry to assess the long term safety and efficacy of elosulfase alfa: The number of subjects enrolled in the clinical studies is small and adverse reactions with a frequency of uncommon or less may not have been detected. To overcome some of the limitations of the safety database including detection of adverse reactions (ARs) due to prolonged exposure, ARs with a long latency or AEs due to cumulative effects, the applicant is requested to set up a disease registry." (EMA, 2014).

Zwischenergebnisse der MOR-005-Studie weisen weiterhin keine Todesfälle oder bedeutsamen Unterschiede im Sicherheitsprofil verglichen mit dem aus der MOR-004-Studie auf. Verglichen mit Teil 1, erfuhren weniger Patienten im zweiten Teil der Studie ein UE. Wie bereits erwähnt, sollten jedoch die vorläufigen Ergebnisse der MOR-005-Studie, insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Vergleichsgruppe, vorsichtig betrachtet werden.

3.4. Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit

Elosulfase alfa zeigte im primären Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo. Die EMA hat diesen Endpunkt als primäre Zielgröße akzeptiert.

Der positive Behandlungseffekt hinsichtlich der 6-Minuten-Gehstrecke wird durch diverse sekundäre und weitere in der Studie erhobene Endpunkte unterstützt. Dabei zeigten sich jedoch nur numerische Vorteile. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. Zudem sind die Ergebnisse teilweise inkonsistent (z.B. die respiratorischen Endpunkte).

Die EMA spricht im EPAR bei einem geschätzten Behandlungseffekt von 22,5 m unter Elosulfase alfa verglichen mit Placebo in der 6-Minuten-Gehstrecke von einem klinisch relevanten Unterschied, welcher zusätzlich durch die positiven Ergebnisse der weiteren Endpunkte verdeutlicht wird. Aufgrund fehlender MIDs, für sowohl den primären Endpunkt als auch die sekundären und weiteren Endpunkte, bleibt die klinische Relevanz der Effekte unklar.

Insgesamt stellt die kurze Studiendauer von 24 Wochen eine Hauptlimitation der MOR-004-Studie dar. Derzeit liegen keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa, insbesondere zu relevanten Endpunkten wie Wachstum / Entwicklung oder den Nebenwirkungen, vor. Das Fehlen einer guten und etablierten Standardtherapie und das Auftreten von schweren Krankheitsformen in einem sehr frühen Lebensalter der Patienten (meist in den ersten 2 Jahren) machen eine frühzeitige Diagnose und Beginn einer Behandlung zu einem wichtigen Faktor für den Behandlungserfolg. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes, muss das Einschlusskriterium der Patienten ab ≥ 5 Jahren – trotz Zulassung von Elosulfase alfa hinsichtlich aller Altersklassen – als eine weitere Einschränkung der MOR-004-Studie gesehen werden.

4. Anforderungen 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-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase (rh GALNS). Elosulfase alfa ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (MPS IVA, Morquio A-Syndrom) bei Patienten aller Altersklassen in der Dosierung 2,0 mg/kg/Woche zugelassen.

Die Nutzenbewertung von Elosulfase alfa basiert primär auf der im Dossier dargestellten zulassungsbegründenden MOR-004-Studie. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppensdesign zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa über 24 Wochen. In die Studie wurden Patienten ab einem Alter von 5 Jahren eingeschlossen. Aufgrund des Designs und der Methodik der Studie wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

Die Ergebnisse der MOR-004-Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Elosulfase alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte (siehe Tabelle 49).

Tabelle 49: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Elsulfase alfa vs. Placebo (nach 24 Wochen)	Effekt
Mortalität		
Nicht erhoben	---	--- ¹⁾
Morbidität		
Primärer Endpunkt: Veränderung des 6MWT vom Ausgangspunkt bis Woche 24 (Änderung bis Woche 24 vs. Placebo LSM (95 %-KI))	22,5 m (95 %-KI: 4,0;40,9) p=0,0174	$\uparrow\uparrow$
Veränderung des 3MSCT	1,1 Stufen/min (95 %-KI: -2,1;4,4)	\leftrightarrow ²⁾
MPS HAQ (Änderung bis Woche 24 vs. Placebo LSM (95 %-KI))		\leftrightarrow ³⁾
<ul style="list-style-type: none"> • MPS HAQ Selbstversorgung • MPS HAQ Mobilität • MPS HAQ Hilfe durch Betreuer 	0,1 (95 %-KI: -0,3;0,5) -0,3 (95 %-KI: -0,8;0,3) -0,9 (95 %-KI: -2,8;1,1)	
Anthropometrische Messungen		\leftrightarrow ^{4,5,6)}
<ul style="list-style-type: none"> • Körpergröße im Stehen (z-Score)⁶⁾ • Wachstumsrate (z-Score)⁶⁾ (Änderung bis Woche 24 vs. Placebo LSM)	0,1 (95 %-KI: -0,0;0,3) 0,4 (95 %-KI: -0,1;0,9)	
<ul style="list-style-type: none"> • Körpergröße • Sitzgröße • Gewicht 	1,0 (SD: 2,3) / 1,4 (SD: 2,4) ⁶⁾ 3,9 (SD: 9,9) / 3,1 (SD: 9,1) ⁶⁾ 0,7 (SD: 1,7)	

Endpunkt	Elsulfase alfa vs. Placebo (nach 24 Wochen)	Effekt
(deskriptive Statistik; absolute Änderung von Baseline bis Woche 24)		
Respiratorische Funktion <ul style="list-style-type: none"> MVV FEV1 	10,3 % (95 %-KI: -1,8;22,4) 1,8 % (95 %-KI: -5,5;9,2)	↔ ²⁾
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Gesamte UE	56 (96,6 %) vs. 57 (96,6 %) ^{2,5)}	
SUE	9 (15,5 %) vs. 2 (3,4 %) ^{2,5)}	
Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt	0 (0 %) vs. 0 (0 %) ^{2,5)}	
Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt	0 (0 %) vs. 0 (0 %) ^{2,5)}	
Anteil der Patienten mit UE von gesondertem Interesse		
Gesamte Überempfindlichkeitsreaktionen ⁷⁾	12 (20,7 %) vs. 7 (11,9 %) ^{2,5)}	
Gesamte IAR ⁸⁾	52 (89,7 %) vs. 54 (91,5 %) ^{2,5)}	
Gesamte IAR ⁸⁾ während der Infusion	52 (89,7 %) vs. 48 (81,4 %) ^{2,5)}	
Gesamte schwerwiegende IAR ⁷⁾ während der Infusion	2 (3,4 %) vs. 0 (0%) ^{2,5)}	

¹⁾ Aufgrund der kurzen Studiendauer hat der pU sich entschlossen, die Zielgröße Mortalität nicht zu erheben (siehe für detaillierte Begründung Abschnitt 2.4.2). Todesfälle wurden lediglich unter der Zielgröße Nebenwirkungen erfasst. Allgemein sind keine Todesfälle während der Studie aufgetreten.

²⁾ Bei niedrigem Verzerrungspotenzial.

³⁾ Bei unklarem Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.5.3 für detaillierte Begründung).

⁴⁾ Bei hohem Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.5.3 für detaillierte Begründung).

⁵⁾ (Teilweise) ohne statistischen Vergleich.

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

⁷⁾ Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) unter Einsatz der Algorithmen Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem identifiziert.

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

Referenzen

Algahim MF, Almassi GH. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:45-53.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Juli 2002;166(1):111-7.

Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* März 2013;36(2):201-10.

BioMarin Pharmaceutical. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome). 2013. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM375127.pdf> [abgerufen am 20.03.2014].

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Vimizim. 20. Februar 2014. London EMA, 2014.

Da Costa BR, Rutjes AWS, Johnston BC, Reichenbach S, Nüesch E, Tonia T, et al. Methods to convert continuous outcomes into odds ratios of treatment response and numbers needed to treat: meta-epidemiological study. *Int J Epidemiol* 2012; 41(5): 1445-1459.

Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Mai 2011;183(9):1231-7.

Dummer W, Slasor P, Boyd H, Lounsbury D, Glasscock B, Gagnon B. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). 2013.

European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Stand Februar 2013. London EMA, 2013.

European Medicines Agency (EMA). E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 1998. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf [Zugriff am 20.03.2014].

Food Drug Administration (FDA). Guidance of Industry – Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126340.htm> [Zugriff am 20.03.2014].

Food Drug Administration (FDA). Vimizin Statistical Review and Evaluation. 2013. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000StatR.pdf [Zugriff am 20.03.2014].

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. Mukopolysaccharidosen (MPS). 2014. Verfügbar unter: <http://www.mps-ev.de/mps/>

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. Was ist MPS? Schweiz, 2014. Verfügbar unter: <http://www.verein-mps.ch/home.html>

Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* Oktober 2010;33(4):589–604.

Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* August 2007;120(2):405-18.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, 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.* April 2006;148(4):533-9.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IVD, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, 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.* August 2008;94(4):469-75.

Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, 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.* Juni 2005;115(6):e681-9.

Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin S-P, Parini R, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab.* Mai 2013;109(1):54-61.

Hassan J, van der Net J, Helders PJM, Prakken BJ, Takken T. Six-minute walk test in children with chronic conditions. *Br J Sports Med.* 1. März 2010;44(4):270-4.

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 Inher Metab Dis.* März 2013;36(2):309-22.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf [Zugriff am 20.03.2014].

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1. Köln IQWiG, 2013.

Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:160.

McDonald A, Steiner R, Kuehl K, Turbeville S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(2):119-27.

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*. September 2013;48(3):343-56.

Montaño AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis*. April 2007;30(2):165-74.

Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. August 2006;8(8):465-73.

Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. April 2005;26(8):778-93.

Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2014. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

Scarpa M, Almássy 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.

Stein R, Selvadurai H, Coates A, Wilkes DL, Schneiderman-Walker J, Corey M. Determination of maximal voluntary ventilation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. Juni 2003;35(6):467-71.

Tomatsu S, Mackenzie W, Theroux M, Mason R, Thacker M, Shaffer T, et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res Rep Endocr Disord*. 2012;2:65-77.

Tomatsu S, Montaño AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. Juni 2011;12(6):931-45.

Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, et al. Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res*. April 2004;55(4):592-7.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Mucopolysaccharidose Typ IV A. 2014. Verfügbar unter: https://www.uke.de/institute/humangenetik/index_46653.php

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*. Mai 2004;144(5):581-8.