

Elosulfase alfa (Mukopolysaccharidose vom Typ IVA)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page below the title.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-60

Version: 1.0

Stand: 30.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2058

DOI: 10.60584/A25-60

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elosulfase alfa (Mukopolysaccharidose vom Typ IVA) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.04.2025

Interne Projektnummer

A25-60

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-60>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elosulfase alfa (Mukopolysaccharidose vom Typ IVA); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-60>.

Schlagwörter

Elosulfase alfa, Mukopolysaccharidose Typ IV, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT01275066, NCT01415427, NCT00787995

Keywords

Elosulfase alfa, Mucopolysaccharidosis IV, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT01275066, NCT01415427, NCT00787995

Medizinisch-fachliche Beratung

- Johannes Wagner, Lübben

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und MPS e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie MPS e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simon Bogner
- Christiane Balg
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Sabine Ostlender
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Carolin Weigel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Elosulfase alfa ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elosulfase alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Johannes	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Direkter Vergleich in randomisierten kontrollierten Studien	I.17
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.17
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.17
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.24
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.24
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.31
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.32
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.36
I 4 Indirekter, nicht randomisierter Vergleich	I.37
I 4.1 Informationsbeschaffung	I.37
I 4.2 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.37
I 4.2.1 Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, Alter ≥ 5 Jahre.....	I.37
I 4.2.2 Indirekter, nicht randomisierter, nicht adjustierter Vergleich für Kinder < 5 Jahre.....	I.45
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.46
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.46
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.47
I 6 Literatur	I.50
I Anhang A Suchstrategien für randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet.....	I.53
I Anhang B Ergänzende Darstellung von durch den pU eingeschlossenen Studien für einen nicht randomisierten Vergleich	I.54
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.57
I Anhang D Ergebnisse zu Infusion-assoziierten Reaktionen, ergänzend dargestellt	I.60
I Anhang E Ergänzend dargestellte Endpunkte zur Morbidität in der Studie MOR-004	I.61

I Anhang F	Mittlere Veränderung im 6MWT im Langzeitverlauf in den Studien MOR-004 / MOR-005	I.62
I Anhang G	Verteilung der Veränderung im 6MWT in der Studie MOR-004	I.63
I Anhang H	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.64

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elosulfase alfa.....	I.7
Tabelle 3: Elosulfase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elosulfase alfa.....	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa + BSC vs. BSC	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo	I.19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo	I.22
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo	I.24
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo	I.26
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo	I.31
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo	I.32
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo..	I.33
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elosulfase alfa + BSC vs. BSC .	I.46
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elosulfase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.48
Tabelle 16: Elosulfase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.49
Tabelle 17: Charakterisierung von eingeschlossenen Studien des pU – indirekter, nicht randomisierter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Beobachtung	I.54
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo.....	I.57
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo.....	I.59
Tabelle 20: Häufige IARs (PTs) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo.....	I.60
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo, ergänzende Darstellung.....	I.61

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienschema von MOR-004 / MOR-005	I.39
Abbildung 2: Mittlere Veränderung im 6MWT in MOR-004 (bis Woche 24) und der Extensionsstudie MOR-005 (> Woche 24).....	I.62
Abbildung 3: Verteilung der Veränderung im 6MWT in der Studie MOR-004	I.63

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
3MSCT	3-Minute Stair Climbing Test (3-Minuten-Treppensteigtest)
BSC	Best supportive Care
FEV1	Forciertes expiratorische Volumen in 1 Sekunde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IAR	Infusion-associated Reaction (infusionsassoziierte Reaktion)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MPS	Mukopolysaccharidose
MPS-HAQ	Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elosulfase alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im Vergleich mit Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elosulfase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA)	Best supportive Care ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als „Best supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass Best supportive Care im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Vorgehen des pU

Der pU legt zur Ableitung des Zusatznutzens eine RCT mit einer Dauer von 24 Wochen sowie einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien mit Confounder-Adjustierung durch Propensity Score Matching mit längerer Beobachtungsdauer vor. Zusätzlich stellt er einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ohne Confounder-Adjustierung für Kinder < 5 Jahre dar, den er aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Die vorgelegte RCT wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Direkter Vergleich in randomisierten kontrollierten Studien

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie MOR-004 eingeschlossen. MOR-004 ist eine doppelblinde, 3-armige multizentrische RCT zum Vergleich von Elosulfase alfa in wöchentlichem oder 2-wöchentlichem Abstand mit Placebo zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mukopolysaccharidose IVA. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren eingeschlossen, die im Screening eine Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT), gemittelt über 2 Durchführungen, zwischen 30 und 325 m zurücklegten. Nicht zugelassen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen in den 3 Monaten vor Studieneinschluss eine größere Operation erfolgt war oder eine solche für die Dauer der Studie geplant war.

In die Studie wurden insgesamt 177 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Elosulfase alfa wöchentlich (N = 58), Elosulfase alfa alle 2 Wochen alternierend mit Placebo (N = 59) oder Placebo (N = 60) zugeteilt. Der Studienarm mit Elosulfase alfa alle 2 Wochen ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (5 bis 11 vs. 12 bis 18 vs. ≥ 19 Jahre) und dem Ergebnis des 6MWT (≤ 200 m vs. > 200 m).

Die Gabe von Elosulfase alfa erfolgte im Interventionsarm gemäß den Empfehlungen der Fachinformation. Placebo bestand aus der Trägerlösung des Wirkstoffes und wurde analog zur Gabe von Elosulfase alfa intravenös inklusive einer Prämedikation mit oralem oder intravenösem Antihistaminikum appliziert. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen oder bis zum Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes oder Widerruf der Einwilligungserklärung. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung im 6MWT zu Woche 24. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Nach Beendigung der Studie bestand für alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie MOR-005 zu wechseln, in der alle Patientinnen und Patienten Elosulfase alfa wöchentlich oder alle 2 Wochen erhielten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care

Als BSC ist diejenige Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die im Rahmen der Studie eingesetzte Begleitmedikation, etwa zur Schmerztherapie oder antiinfektiöse Therapien, legt eine leitliniengerechte supportive Versorgung in beiden Armen der Studie nahe.

In der Studie MOR-004 wurde im Vergleichsarm eine Placeboinfusion mit der gleichen Trägerlösung wie im Interventionsarm (Bestandteile neben physiologischer Kochsalzlösung: Natriumacetat-Trihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Argininhydrochlorid, Sorbitol, Polysorbat 20) und Prämedikation eingesetzt. Die in der Studie verwendete Trägerlösung, die wöchentliche intravenöse Applikation über mehrere Stunden sowie die eingesetzte Prämedikation sind aber zum einen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Zum anderen stellt die Trägerlösung potenziell kein wirkungsfreies Placebo dar. Welchen Einfluss die Verabreichung der Placeboinfusion mit Trägerlösung, die Prämedikation sowie die notwendige Anlage und Verwendung von periphervenösen / zentralvenösen Zugängen auf die beobachteten Effekte in der Studie MOR-004 hat, ist unklar.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist aufgrund der Gabe eines potenziell nicht wirkungsfreien Placebos sowie der damit einhergehenden weiteren Maßnahmen in der Studie MOR-004 insgesamt nur eingeschränkt umgesetzt. Die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen, allerdings können für die Ergebnisse zu allen Endpunkten maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Studiendauer

Es ist anzumerken, dass im Verhältnis zum chronischen, langsam fortschreitenden Verlauf der Erkrankung über teilweise Jahrzehnte die Studiendauer von 24 Wochen kurz ist. Der langfristige Effekt von Elosulfase alfa auf patientenrelevante Endpunkte ist auf Grundlage der Studie MOR-004 daher nur eingeschränkt beurteilbar.

Keine Daten zu Kindern bis 5 Jahre

Einschlusskriterium der Studie war ein Alter ≥ 5 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. Auf Basis der Studie sind daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für Kinder bis 5 Jahre mit MPS IVA möglich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie MOR-004 wird als niedrig eingestuft, ebenso wie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte mit geeigneten Daten. Allerdings können wegen der eingeschränkten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Ergebnisse zu allen Endpunkten maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten keine Ereignisse auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gehfähigkeit (6-Minuten-Gehtest)

Für den Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die klinische Relevanz des Effekts ist allerdings unklar, dies wird nachfolgend begründet.

Die Verbesserung der Gehstrecke zwischen Interventions- und Vergleichsarm beträgt im Mittel 22,5 m, die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt bei 4,0 m und erscheint zu gering, um den beobachteten Effekt isoliert hierüber als klinisch relevant einzustufen. Ein Verteilungsdiagramm in den Studienunterlagen deutet darauf hin, dass sich die Mittelwertdifferenz im 6MWT maßgeblich durch eine Gruppe von Patientinnen und Patienten ergibt, die eine besonders große Verbesserung (> 60 m) der Gehstrecke erreichen. Diese Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten jedoch nicht über Subgruppenanalysen abgrenzen. Die Bewertung der klinischen Relevanz des Effekts im 6MWT ist auf Grundlage von Mittelwertdifferenz und Konfidenzintervall für die Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten in der Studie nicht sinnvoll möglich.

Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten, wird die Verbesserung der Gehstrecke nicht in weiteren Endpunkten zur körperlichen Leistungsfähigkeit wie dem 3-Minuten Treppensteigtest (3MSCT) und der Messung des forcierten Expirationsvolumens in 1 Sekunde (FEV1) bestätigt. Weder im 3MSCT noch in der FEV1-Messung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus zeigt sich in den Daten zu der Extensionsstudie MOR-005 bei denjenigen Patientinnen und Patienten, die aus dem Kontrollarm (Placebo) in MOR-004 auf die Therapie mit Elosulfase alfa in zugelassener Dosierung in MOR-005 wechseln, keine Verbesserung der Gehstrecke. Bei den Patientinnen und Patienten, die im Interventionsarm in MOR-004 mit Elosulfase alfa behandelt wurden und in der Extensionsstudie MOR-005 diese Behandlung zuerst weiterhin verblindet, nach Auswertung von MOR-004 dann unverblindet fortgesetzt haben, zeigt sich nach dem Übertritt ebenfalls keine weitere Zunahme der Gehstrecke.

Eine weitere Unsicherheit bezüglich des beobachteten Effektes ergibt sich aus der gerade im Interventionsarm möglicherweise nicht durchgehend sicherzustellenden Verblindung. Es zeigt sich beispielsweise am Anteil der Infusionsunterbrechungen mit Intervention wegen UEs von

22,4 % im Interventionsarm gegenüber 0 % im Vergleichsarm sowie an der Verwendung von elektiver Prämedikation mit Glukokortikoiden im Laufe der Studie von 36 % (Interventionsarm) gegenüber 12 % (Placebo-Arm) das teils sehr spezifische Nebenwirkungsprofil der Enzymersatztherapie. Bei einem subjektiv beeinflussbaren Endpunkt wie dem 6MWT, der von Motivation und Mitarbeit der Probanden abhängt [12,15], kann die Kenntnis der Behandlung das Ergebnis beeinflussen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Aspekte bleibt die Relevanz des statistisch signifikanten Effekts somit unklar. Der Effekt wird bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Rollstuhlbenutzung und Gehhilfebenebenutzung

Für die Endpunkte Rollstuhlbenutzung und Gehhilfebenebenutzung liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körpergröße (z-Score)

Für den Endpunkt Körpergröße zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elosulfase alfa im Vergleich mit Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Anaphylaktische Reaktionen (Standardized MedDRA Query [SMQ])

Für den Endpunkt anaphylaktische Reaktionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (System Organ Class [SOC], SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elosulfase alfa im Vergleich mit Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC.

Indirekter, nicht randomisierter Vergleich

Vom pU vorgelegte Evidenz

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, Alter ≥ 5 Jahre

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vor. Diesen führt er durch, um Aussagen bezüglich der Wirksamkeit von Elosulfase alfa über den Beobachtungszeitraum der RCT MOR-004 von 24 Wochen hinaus abzuleiten.

Aufseiten der Intervention verwendet der pU individuelle Daten von Patientinnen und Patienten aus dem Elosulfase alfa-Arm mit wöchentlicher Gabe der RCT MOR-004 und deren Extensionsstudie MOR-005. Zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU individuelle Daten einer Auswahl von Patientinnen und Patienten aus der Beobachtungsstudie MOR-001 heran. Eine Adjustierung für Confounder erfolgte über Propensity Score Matching.

Datenquellen für die Intervention Elosulfase alfa: MOR-004 / MOR-005

Für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs zieht der pU Daten aus der Studie MOR-004 und der zugehörigen Extensionsstudie MOR-005 heran. Dabei betrachtet er diejenigen 56 Patientinnen und Patienten, die die Therapie mit Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung in MOR-004 erhalten und in MOR-005 fortgesetzt haben. Die Dauer der Behandlung und Beobachtung in MOR-005 betrug maximal 240 Wochen, es wurden Endpunkte zur Morbidität (insbesondere der 6MWT) und Nebenwirkungen erhoben.

Datenquellen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care: Studie MOR-001

MOR-001 wurde 2008 als nicht interventionelle, beobachtende Querschnittsstudie zur Charakterisierung des Spektrums der Erkrankung MPS IVA initiiert und ab 2011 nach Protokolländerung als longitudinale Studie zur Charakterisierung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung mit Datenerhebung in jährlichen Visiten weitergeführt. In MOR-001 wurden Patientinnen und Patienten mit MPS IVA ohne jegliche Einschränkungen bspw. bezüglich des Alters oder der Krankheitsschwere eingeschlossen. In den jährlichen Visiten wurden unter anderem die Gehstrecke im 6MWT und die Körpergröße gemessen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst. Insgesamt wurden 353 Patientinnen und Patienten in 11 Ländern in der Studie beobachtet.

Analysezeitpunkte und Endpunkte des indirekten Vergleichs

Im Interventionsarm (MOR-005) wurden für den Vergleich Daten aus der Visite zu Woche 72, im Vergleichsarm (MOR-001) Daten aus der Visite im 1-Jahresfenster, die im Mittel an Tag 447 stattfand, herangezogen. In MOR-005 wurden Daten zu Morbiditätsendpunkten (6MWT, Atemfunktionstest, Körpermaße) und Daten zu Nebenwirkungen erhoben, in MOR-001 ebenfalls Daten zu Morbiditätsendpunkten (6MWT, Atemfunktionstest, Körpermaße), aber keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Der pU legt unter anderem einen Vergleich für die Morbiditätsendpunkte 6MWT, FEV1, Körpergröße und Gewicht vor.

Bewertung der Methodik des adjustierten Vergleichs

Insgesamt ist der vom pU vorgelegte indirekte, nicht randomisierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Zum einen wurde der Studienpool und die damit infrage kommenden Patienten auf beiden Seiten des Vergleichs durch den pU in bedeutendem Umfang eingeschränkt: Der pU identifiziert neben den verwendeten Studien in seiner Informationsbeschaffung 8 weitere Studien, die den Einschlusskriterien für den Vergleich gemäß der Fragestellung entsprechen. Er begründet den Ausschluss der Evidenz aus diesen Studien und Registern jeweils kurz unter Verweis auf die teilweise geringen Stichprobengrößen, Unterschiede in den Baseline-Charakteristika oder zu hohen Anteil fehlender Werte. Diese Begründungen für den Ausschluss der identifizierten Studien sind weder ausreichend noch sachgerecht. Zum anderen ist eine hinreichende Strukturgleichheit der herangezogenen Patientengruppen auch nach dem durchgeführten Propensity Score Matching nicht gewährleistet. Relevante Confounder und Selektionsbias wurden in der Adjustierung nicht ausreichend berücksichtigt. Zwar orientiert sich der pU bei der Confounder-Identifizierung am von Pufulete 2022 vorgeschlagenen Prozess. Das weitere Vorgehen bei der Reduktion der Anzahl der identifizierten Confounder ist jedoch nicht adäquat: Der Ausschluss eines potenziellen Confounders aus inhaltlichen Überlegungen muss literaturgestützt begründet werden, und die Berücksichtigung darf sich weder von den vorliegenden Daten noch der Möglichkeit oder Unmöglichkeit der Operationalisierung des Confounders leiten lassen. So bleibt beispielsweise unbelegt und unplausibel, dass der pU als

Confounder identifizierte Merkmale wie „Verwendung von Rollstuhl/Gehhilfen“, „Skelettale Auffälligkeiten“, „Begleittherapien/-mediation“ und „Motivation/Mitarbeit“ nicht berücksichtigt. Es ist auch nicht auszuschließen, dass die Auswahl der wenigen berücksichtigten Merkmale aus der Vielzahl der identifizierten Confounder (4 von initial mehr als 120) nicht unabhängig von der Verfügbarkeit der Daten getroffen wurde.

Darüber hinaus liegen mögliche Ursachen für Selektionsbias, der durch die Confounder nicht ausreichend erfassbar ist, vor.

Unabhängig von den zuvor genannten Mängeln ist der beobachtete Effekt nicht groß genug, als dass er in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Die vorgelegten Daten lassen somit keinen adäquaten Vergleich von Elosulfase alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Indirekter, nicht randomisierter, nicht adjustierter Vergleich für Kinder < 5 Jahre

Zusätzlich zum adjustierten Vergleich für Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre, stellt der pU die 1-armige Phase-II Studie MOR-007 ergänzend dar, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung für die Dauer von 52 Wochen bei Kindern im Alter < 5 Jahren mit MPS IVA untersucht wurde. Der pU vergleicht in Modul 4 des Dossiers Ergebnisse zum Größenwachstum hieraus mit Daten zu ähnlichen Endpunkten für ausgewählte Kinder unter 5 Jahren ohne Behandlung mit Elosulfase alfa, die in der MPS-IV-Beobachtungsstudie MOR-001 vor Zulassung von Elosulfase alfa eingeschlossen waren. Dieser Vergleich ist nicht adjustiert und liegt nur für Endpunkte zur Körpergröße vor. Vergleichende Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen nicht vor. Ergebnisse aus der Studie MOR-007 und aus dem Vergleich mit MOR-001 werden analog zum Vorgehen des pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht geeignet und wird nicht zur Bewertung herangezogen. Der Zusatznutzen von Elosulfase alfa wird daher ausschließlich auf Grundlage der RCT MOR-004 bestimmt.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Elosulfase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Es zeigen sich für Elosulfase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie negative Effekte für die Gesamtrate der SUEs sowie eine Unterkategorie von SUEs auf der Ebene von SOC. Das Ausmaß des Effektes ist jeweils gering. Für den Endpunkt 6MWT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elosulfase alfa, die klinische Relevanz dieses

Effektes ist allerdings unklar. In der hier vorliegenden Datensituation werden die positiven und negativen Effekte daher als ausgeglichen eingeschätzt. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben, für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.

Für Kinder im Alter < 5 Jahre liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau der vorliegenden Daten gibt es für Patientinnen und Patienten mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa.

Tabelle 3: Elosulfase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA)	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als „Best supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass Best supportive Care im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2014 und der Neubewertung 2018 ab. Dort hatte der G-BA jeweils einen geringen Zusatznutzen von Elosulfase alfa festgestellt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elosulfase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA)	Best supportive Care ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als „Best supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass Best supportive Care im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Vorgehen des pU

Der pU legt zur Ableitung des Zusatznutzens eine RCT mit einer Dauer von 24 Wochen sowie einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien mit Confounder-Adjustierung durch Propensity Score Matching mit längerer Beobachtungsdauer vor. Zusätzlich stellt er einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ohne Confounder-Adjustierung für Kinder < 5 Jahre dar, den er aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Die vorgelegte RCT wird für die Nutzenbewertung herangezogen und in Kapitel I 3 bewertet. Die Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, dies wird in Kapitel I 4 begründet. Anschließend wird in Kapitel I 5 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtschau bestimmt.

I 3 Direkter Vergleich in randomisierten kontrollierten Studien

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool für die Bewertung mittels RCTs wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Elosulfase alfa (Stand zum 06.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Elosulfase alfa (letzte Suche am 06.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Elosulfase alfa (letzte Suche am 06.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Elosulfase alfa (letzte Suche am 21.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Elosulfase alfa (letzte Suche am 15.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante RCT identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa + BSC vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
MOR-004	ja	ja	Nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5-8]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie (RCT) zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MOR-004	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit MPS IVA ^b - ab 5 Jahre - mittlerer 6MWT-Wert ≥ 30 m und ≤ 325 m im Screening - keine größere Operation in den 3 Monaten vor Studieneinschluss erfolgt oder für die Dauer der Studie geplant	- Elosulfase alfa 2 mg/kg/Woche (N=58) - Elosulfase alfa 2 mg/kg, alle 2 Wochen alternierend mit Placebo (N = 59)^c - Placebo (N = 59)^d	Screening: bis zu 3 Wochen Behandlung: 24 Wochen oder bis Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligungserklärung Nachbeobachtung: bis maximal 30 Tage nach Ende der Behandlung ^e	33 Studienzentren in Argentinien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Katar, Kolumbien, Niederlande, Portugal, Saudi-Arabien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 01/2011–08/2012	primär: Veränderung des 6MWT zu Woche 24 sekundär: Endpunkte zur Morbidität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Diagnose auf Basis klinischer Zeichen und Symptome von MPS IVA und dokumentierter, reduzierter Fibroblasten- oder Leukozyten-GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung c. Die Elosulfase alfa-Dosis von 2,0 mg/kg, alle 2 Wochen entspricht nicht der in Deutschland zugelassenen Dosis. Dieser Arm ist daher für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. d. Eine der ursprünglich 60 randomisierten Personen im Placeboarm wurde nicht berücksichtigt. Für sie wurde nach Randomisierung festgestellt, dass die Diagnose MPS IVA nicht gesichert war. e. Die Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit an der offenen Extensionsstudie MOR-005 teilzunehmen, sofern sie die Studie MOR-004 abgeschlossen hatten. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GALNS: N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase; MPS IVA: Mukopolysaccharidose Typ IVA / Morquio A Syndrom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
MOR-004	Elosulfase alfa 2 mg/kg/Woche^a, i. v. keine Dosisanpassungen vorgesehen; bei Infusionsreaktionen je nach Schwere der Reaktion Unterbrechung der Infusion^c, Reduzierung der Infusionsrate oder Beendigung der Infusion nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ hämatopoetische Stammzelltransplantation ▪ Elosulfase alfa ▪ jegliches Prüfmedikament oder Medizinprodukt in der Erprobung ≤ 30 Tage vor dem Screening ▪ größere Operation ≤ 3 Monate vor Studienbeginn Begleitbehandlung <u>erforderliche Prämedikation vor jeder Infusion:</u> ▪ Antihistaminika (zu bevorzugen: nicht sedierende, z. B. Cetirizin, Loratadin) <u>erlaubt</u> ▪ bei Patientinnen und Patienten mit bekannten Infusionsreaktionen sedierende Antihistaminika und gegebenenfalls zusätzlich z. B. H2-Blocker, Montelukast-Natrium oder Glukokortikoide als Prämedikation ▪ Antipyretika nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers ▪ Best supportive Care (jegliche Begleitmedikation außer Prüfmedikamente und andere medizinischen Interventionen außer Medizinprodukte in der Erprobung)	Placebo (Vehikel-Lösung ^b von Elosulfase alfa)
a. Mindestabstand zwischen den Infusionen: 4 Tage b. gemäß Fachinformation [9] enthält die Trägerlösung Natriumacetat-Trihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Argininhydrochlorid, Sorbitol und Polysorbat 20 c. nach Unterbrechung Fortsetzung der Infusion mit der Hälfte der Infusionsrate vom Zeitpunkt des Auftretens der Infusionsreaktion H2-Blocker: Histamin-2-Blocker; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studiendesign

Die Studie MOR-004 ist eine doppelblinde, 3-armige multizentrische RCT zum Vergleich von Elosulfase alfa in wöchentlichem oder 2-wöchentlichem Abstand mit Placebo zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mukopolysaccharidose IVA. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren eingeschlossen, die im Screening eine Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6MWT), gemittelt über 2 Durchführungen, zwischen 30 und 325 m zurücklegten. Nicht zugelassen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen in den 3 Monaten vor Studieneinschluss eine größere Operation erfolgt war oder eine solche für die Dauer der Studie geplant war.

In die Studie wurden insgesamt 177 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Elosulfase alfa wöchentlich (N = 58), Elosulfase alfa alle 2 Wochen alternierend mit Placebo (N = 59) oder Placebo (N = 60) zugeteilt. Der

Studienarm mit Elosulfase alfa alle 2 Wochen ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Eine Person im Placeboarm wurde aus der Studie ausgeschlossen und nicht behandelt, weil die Diagnose MPS IVA nicht gesichert war. Diese Person ist nicht in der Analysepopulation enthalten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (5 bis 11 vs. 12 bis 18 vs. ≥ 19 Jahre) und dem Ergebnis des 6MWT (≤ 200 m vs. > 200 m).

Die Gabe von Elosulfase alfa erfolgte im Interventionsarm gemäß den Empfehlungen der Fachinformation [9]. Placebo bestand aus der Trägerlösung des Wirkstoffes und wurde analog zur Gabe von Elosulfase alfa intravenös inklusive einer Prämedikation mit oralem oder intravenösem Antihistaminikum appliziert. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen oder bis zum Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes oder Widerruf der Einwilligungserklärung. Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung im 6MWT zu Woche 24. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Nach Beendigung der Studie bestand für alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie MOR-005 zu wechseln, in der alle Patientinnen und Patienten Elosulfase alfa wöchentlich oder alle 2 Wochen erhielten (siehe Kapitel I 4).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care

Als BSC ist diejenige Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Durch das Studienprotokoll wurden die in Leitlinien [10,11] empfohlenen Maßnahmen zur supportiven Therapie (beispielsweise Physiotherapie, Impfungen, Infekttherapie), Maßnahmen zur Früherkennung möglicher Komplikationen (unter anderem den Bewegungsapparat, aber auch Augen und Ohren betreffend) und Empfehlungen zu frühzeitigen chirurgischen Interventionen nicht eingeschränkt. Die im Rahmen der Studie eingesetzte Begleitmedikation, etwa zur Schmerztherapie oder antiinfektiöse Therapien, legt eine leitliniengerechte supportive Versorgung in beiden Armen der Studie nahe.

In der Studie MOR-004 wurde im Vergleichsarm eine Placeboinfusion mit der gleichen Trägerlösung wie im Interventionsarm (Bestandteile neben physiologischer Kochsalzlösung: Natriumacetat-Trihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Argininhydrochlorid, Sorbitol, Polysorbat 20 [9]) und Prämedikation eingesetzt (siehe Tabelle 7). Die in der Studie verwendete Trägerlösung, die wöchentliche intravenöse Applikation über mehrere Stunden sowie die eingesetzte Prämedikation sind aber zum einen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Zum anderen stellt die Trägerlösung potenziell kein wirkungsfreies Placebo dar. Dass die als Placebo verabreichte Trägerlösung nicht gänzlich wirkungsfrei ist,

zeigt insbesondere die Notwendigkeit der Verabreichung zusätzlicher Glukokortikoide als Prämedikation bei 12 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (36 % im Interventionsarm). Welchen Einfluss die Verabreichung der Placeboinfusion mit Trägerlösung, die Prämedikation sowie die notwendige Anlage und Verwendung von periphervenösen / zentralvenösen Zugängen auf die beobachteten Effekte in der Studie MOR-004 hat, ist unklar.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist aufgrund der Gabe eines potenziell nicht wirkungsfreien Placebos sowie der damit einhergehenden weiteren Maßnahmen in der Studie MOR-004 insgesamt nur eingeschränkt umgesetzt. Die Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen, allerdings können für die Ergebnisse zu allen Endpunkten maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Studiendauer

Es ist anzumerken, dass im Verhältnis zum chronischen, langsam fortschreitenden Verlauf der Erkrankung über teilweise Jahrzehnte die Studiendauer von 24 Wochen kurz ist. Der langfristige Effekt von Elosulfase alfa auf patientenrelevante Endpunkte ist auf Grundlage der Studie MOR-004 daher nur eingeschränkt beurteilbar. Dies gilt insbesondere auch für potenzielle erst im späteren Verlauf auftretende unerwünschte Ereignisse durch die notwendigen Begleitbehandlungen. So erfolgte beispielsweise eine optionale Prämedikation mit Kortikosteroiden im Laufe der Studie bei 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm.

Keine Daten zu Kindern bis 5 Jahre

Einschlusskriterium der Studie war ein Alter ≥ 5 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. Auf Basis der Studie sind daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für Kinder bis 5 Jahre mit MPS IVA möglich, siehe Abschnitt I 5.2.

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Elosulfase alfa N ^a = 58	Placebo N ^a = 59
MOR-004		
Alter [Jahre]		
MW (SD)	13,1 (8,1)	15,0 (11,3)
Median [Min; Max]	11,1 [5; 42]	11,9 [5; 57]
Altersgruppen [Jahre], n (%)		
5–11	32 (55)	30 (51)
12–18	16 (28)	15 (25)
≥ 19	10 (17)	14 (24)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	54 / 46
Region, n (%)		
Nordamerika	15 (26)	16 (27)
Europa	25 (43)	27 (46)
Andere	18 (31)	16 (27)
Körpergewicht [Kg]		
MW (SD)	22,9 (10,5)	25,4 (11,5)
Median [Min; Max]	19,1 [12; 69]	23,0 [13; 67]
Körpergröße ^b [cm]		
MW (SD)	101,3 (13,1)	105,5 (16,8)
Median [Min; Max]	98,8 [83; 141]	100,0 [86; 165]
Körpergröße (z-Score)		
MW (SD)	-6,4 (2,55)	-6,0 (2,77)
Median [Min; Max]	-6,5 [-11,0; -2,1]	-5,6 [-11,4; -1,4]
6MWT [m]		
MW (SD)	203,9 (76,3)	211,9 (69,9)
Median [Min; Max]	216,5 [42; 322]	228,9 [36; 312]
stratifizierte 6MWT Gehstrecke [Meter], n (%)		
≤ 200	23 (40)	23 (39)
> 200	35 (60)	36 (61)
Rollstuhlnutzung im Alltag ^c , n (%)	30 (52)	22 (37)
Gehhilfebenutzung im Alltag ^d , n (%)	17 (29)	18 (31)
Benutzung einer Gehhilfe während des 6MWT, n (%)	9 (16)	11 (19)
Krücken n %	1 (2)	4 (7)
Gehwagen / Rollator n, %	7 (12)	6 (10)
Stock / Gehstock n, %	1 (2)	1 (2)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Elosulfase alfa N ^a = 58	Placebo N ^a = 59
3MSCT [Stufen / Minute]		
MW (SD)	29,6 (16,4)	30,0 (14,1)
Median [Min; Max]	30,5 [0; 72]	30,8 [0; 59]
Zeit seit MPS IVA Diagnose [Jahre]		
MW (SD)	6,5 (6,3)	8,7 (9,6)
Median [Min; Max]	4,8 [0; 26]	4,1 [0; 38]
Alter zum Zeitpunkt der MPS IVA Diagnose [Jahre]		
MW (SD)	6,6 (7,1)	6,4 (6,4)
Median [Min; Max]	4,2 [1; 31]	4,4 [0; 37]
Therapieabbruch ^e , n (%)	1 (1,7)	0 (0)
Studienabbruch ^e , n (%)	1 (1,7)	0 (0)
a. N: im Interventionsarm: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, im Kontrollarm: Anzahl der Randomisierten weniger 1 Person, bei der nach Randomisierung die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Es gehen Daten von 55 vs. 56 Patientinnen und Patienten ein; im Stehen gemessen c. jegliche, auch gelegentliche Rollstuhlnutzung d. als Gehhilfen zählten Orthesen, Schienen, Krücken, Gehstock oder Rollator e. Eine Person im Interventionsarm zog ihr Einverständnis nach der ersten Infusion zurück. 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MPS IVA: Mukopolysaccharidose Typ IVA / Morquio A Syndrom; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die meisten demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss 13 Jahre alt im Interventionsarm und 15 Jahre im Vergleichsarm, der Anteil der Erwachsenen betrug > 20 %. Fast alle Patientinnen und Patienten waren stark kleinwüchsig mit einem mittleren z-Score der Körpergröße von –6,4 im Interventionsarm und –6,0 im Vergleichsarm. Die Gehstrecke im 6MWT zu Studienbeginn lag bei ca. 200 m in beiden Armen. Die Benutzung eines Rollstuhls als Hilfsmittel im Alltag zu Baseline war im Interventionsarm mit 52 % höher als im Vergleichsarm mit 37 %. Die Diagnose lag zum Studieneinschluss im Median mehr als 4 Jahre zurück.

Im Verlauf der gesamten Studie über 24 Wochen kam es zu einem Studien- und damit Therapieabbruch. Dieser erfolgte im Interventionsarm durch Zurücknahme des Einverständnisses nach der ersten Infusion.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MOR-004	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie MOR-004 wird als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für gegeben an. Er begründet dies in dem großen Anteil von Patientinnen und Patienten der Studie aus Europa und im speziellen aus Deutschland. Zudem ergäben die Subgruppenanalysen stratifiziert nach Herkunft und Region keine Hinweise auf signifikante Interaktionen. Weiterhin begründet der pU die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MOR-004 und geht auf die Relevanz der gemessenen Endpunkte ein.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch die Anmerkungen zur Studie in diesem Abschnitt weiter oben und Abschnitt I 3.2.3.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität

- Gehfähigkeit (6MWT)
- Rollstuhlbenutzung
- Gehhilfebenutzung
- Körpergröße (z-Score)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
- infusionsbedingte Reaktionen
- anaphylaktische Reaktionen (UE, Standardised MedDRA Query [SMQ])
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität ^a	Gehfähigkeit (6MWT)	Rollstuhlbenutzung	Gehhilfenbenutzung	Körpergröße (z-Score)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Anaphylaktische Reaktionen (SMQ, UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)
MOR-004	ja	ja	nein ^b	nein ^b	ja ^c	nein ^d	ja	ja	nein ^b	ja	ja
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext c. Auswertung für Patientinnen mit Alter bei Studienbeginn ≤ 15 Jahre und Patienten ≤ 18 Jahre d. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis											

Anmerkungen zu den Endpunkten

Gehfähigkeit (6MWT)

Der zunehmende Verlust der Gehfähigkeit bzw. der körperlichen Belastbarkeit durch die fortschreitende Erkrankung stellt ein häufiges Symptom bei Patientinnen und Patienten mit MPS IVA dar. Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit (Distanz, die die Patientin bzw. der Patient innerhalb von 6 Minuten zurücklegen kann [12]) und wird als relevant für die vorliegende Bewertung angesehen. Der 6MWT wurde in der Studie MOR-004 jeweils zum Screening und in Woche 12 und 24 und innerhalb 1 Woche nach vorzeitigem Studienabbruch durchgeführt. Die Patientin bzw. der Patient wurde angewiesen, 6 Minuten lang so weit wie möglich auf einer ebenen Fläche zu gehen (nicht zu rennen oder zu joggen). Die Verwendung eines Hilfsmittels (z. B. Stock, Krücke oder Rollator) zur Durchführung des 6MWT war erlaubt. Die Patientin bzw. der Patient musste bei allen nachfolgenden Tests dieselbe Gehhilfe benutzen.

Im Dossier legt der pU sowohl präspezifizierte Analysen zur mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert als auch nicht präspezifizierte Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 9 % zur Verbesserung sowie Verschlechterung bezogen auf den Ausgangswert der jeweiligen Patientin oder des jeweiligen Patienten vor. In der vorliegenden Bewertung wird die im Studienprotokoll als primäre Analyse geplante ANCOVA-Mittelwertdifferenz des 6MWT von Woche 24 zu Baseline herangezogen.

Die vorgelegten Responderanalysen auf Grundlage des Schwellenwerts von 9 % werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies ist darin begründet, dass diese Analysen post hoc durchgeführt wurden. Zudem bleibt für die gewählte Responseschwelle von 9 % unklar, was eine solche Veränderung für die Patientinnen und Patienten bedeutet. Dieser Schwellenwert ist somit auch inhaltlich nicht begründet.

Die Umsetzung des präspezifizierten Ersetzungsverfahrens für fehlende Werte bei der Auswertung zur mittleren Veränderung der 6MWT-Distanz ist in Modul 4 nur unzureichend dokumentiert. Anhand von Informationen im Studienbericht kann man aber annehmen, dass nur für 1 Patientin oder Patient in Woche 24 fehlende Werte im 6MWT ersetzt werden mussten.

Rollstuhlbenutzung und Gehhilfebenutzung

Das Angewiesensein auf einen Rollstuhl oder eine Gehhilfe zur Bewältigung des Alltags stellt eine patientenrelevante Einschränkung dar. Der pU erfragte in der Studie die aktuelle Benutzung von Rollstuhl und Gehhilfe. Dies erfolge im Rahmen der Erhebung des Mukopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS-HAQ, siehe hierzu auch nachfolgender Text in diesem Abschnitt). Die isolierte Auswertung der Items des Fragebogens zu Rollstuhl- und Gehhilfebenutzung erfolgte post hoc und erfasste jegliche aktuelle Nutzung. Der pU betrachtet sowohl die Verbesserung (keine Notwendigkeit einer weiteren Verwendung) als auch die Verschlechterung (neue Notwendigkeit einer Verwendung). Die vorgelegten Auswertungen sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet: in die vom pU vorgelegten Auswertungen gehen jeweils nur diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die zu Studieneinschluss auf die jeweiligen Mobilitätshilfen angewiesen sind (Auswertung zur Verbesserung) bzw. es zu Studieneinschluss nicht sind (Auswertung zur Verschlechterung). In diesen Endpunktdefinitionen wird jeweils ein relevanter Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt. Dies ist nicht sachgerecht. Stattdessen wäre eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig, z. B. als Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 eine Gehhilfe bzw. einen Rollstuhl benötigen.

Körpergröße (z-Score)

Z-Scores für die Körpergröße werden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für die Bevölkerung mit durchschnittlicher Statur abgeleitet. Die vorliegenden Daten zur Körpergröße wurden als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) über oder unter der altersspezifischen Referenz der USA (Daten der Centers for Disease Control and Prevention) dargestellt. Die Referenz entspricht einem z-Score von 0. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von mindestens 2,0 Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht, dies entspricht einem z-Score von -2.

Der Endpunkt Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet mit ausgeprägtem Kleinwuchs (z-Score zu Baseline < -5 , siehe Tabelle 8) für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ist jedoch schwer abschätzbar, wie sich eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) letztendlich auf die Patientin bzw. den Patienten auswirkt.

Der pU legt eine präspezifizierte Operationalisierung des Endpunkts als Veränderung der Stehhöhe zu Woche 24 beschränkt auf die Auswertung bei Patientinnen mit Alter bei Studienbeginn von ≤ 15 Jahre und Patienten mit Alter ≤ 18 Jahre vor. Diese Auswertung ist sachgerecht.

Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire (MPS-HAQ)

Der MPS-HAQ ist ein Instrument mit 52 Fragen zur Bewertung der funktionellen Fähigkeiten und Leistungen bei Patientinnen und Patienten mit MPS IV, welche 3 Subdomänen umfasst: Eigenständigkeit, Mobilität und Betreuungsbedarf. Es wurde für Patientinnen und Patienten mit MPS vom Typ I entwickelt.

Der MPS-HAQ wird nicht als validiertes Instrument zur Messung der Morbidität bei Patientinnen und Patienten mit MPS IVA bewertet. Dies ist begründet in fehlenden Informationen zur Entwicklung des Instruments, insbesondere zur Einbindung hierbei von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Zudem liegen kein Manual und keine Publikation der Entwickler des Instruments vor, in der die standardisierte Auswertung des Instruments beschrieben wird. Auch sind keine standardisierten Kriterien dafür zu finden, unter welchen Umständen oder bis zu welchem Alter der Fragebogen von Betreuern ausgefüllt werden soll. In Modul 5 des Dossiers stellt der pU ein noch nicht veröffentlichtes Manuskript zur Verfügung [13], das sich derzeit im Peer-Reviewverfahren befindet und in dem Validität und Reliabilität des Instruments untersucht werden. Die beschriebenen Defizite der Instrumentenvalidierung können aber durch diese nachträgliche Untersuchung von einigen psychometrischen Eigenschaften des Instruments im Anwendungsgebiet nicht behoben werden. Die vorgelegten Auswertungen zum MPS-HAQ werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie MOR-004 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie wurde im Vergleichsarm Placeboinfusion mit Trägerlösung (zusätzlich zu physiologischer Kochsalzlösung) einschließlich entsprechender Prämedikation zur Verblindung eingesetzt (siehe Abschnitt I 3.1.2). Hierdurch wird zwar einerseits die Verblindung in der Studie ermöglicht, welche gerade bei der Verwendung von beeinflussbaren Endpunkten wie dem 6MWT angebracht ist. Andererseits stellt diese Infusion aber einen dauerhaft wiederholten, invasiven Eingriff dar, der in der Versorgungspraxis nicht erfolgen würde und Risiken sowie Belastungen wie beispielsweise infusionsbedingte Reaktionen bedingt (siehe Abschnitt I 3.1.2 zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC). Die beobachteten Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen der vorliegenden Studie MOR-004 sind somit potenziell unterschätzt.

Infusionsbedingte Reaktionen

In der Studie MOR-004 wurden infusionsbedingte Reaktionen als „Infusions-assoziierte Reaktionen (infusion-associated reactions [IARs])“ erhoben. Gemäß Studienplanung wurde jegliches unerwünschte Ereignis (UE), das ab Infusionsbeginn bis 24 Stunden nach der Infusion auftrat, als IAR dokumentiert. Auswertungen zu schweren oder schwerwiegenden Ereignissen der IAR legt der pU nicht vor. Diese Operationalisierung ist für die Abbildung infusionsbedingter Reaktionen zu unspezifisch. In der vorliegenden Indikation und vor dem Hintergrund der invasiven Maßnahme einer Placeboinfusion mit Prämedikation im Vergleichsarm wird bei nahezu allen Patientinnen und Patienten ein UE im Zeitfenster der Beobachtung von Infusionsbeginn bis 24 Stunden nach Infusionsende im Laufe der Studie dokumentiert: 89,7 % im Interventionsarm vs. 91,5 % im Placeboarm. Bei Betrachtung einzelner für infusionsbedingte Reaktionen typische Symptome im Zeitraum von 24 Stunden nach der Infusion zeigen sich hingegen deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, so beispielsweise bei Fieber (36,2 % vs. 18,6 %), Schüttelfrost (10,3 % vs. 1,7 %) Erbrechen (37,9 % vs. 15,3 %) oder Übelkeit (27,6 % vs. 13,6 %) (für eine umfangreichere, ergänzende Darstellung der UEs nach MedDRA Preferred Terms (PTs), die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion aufgetreten sind, siehe I Anhang D).

In den Auswertungen zu infusionsbedingten Reaktionen, die eine Unterbrechung und eine medizinische Intervention erforderlich machten, zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Als medizinische Intervention war gemäß Studienprotokoll die Gabe von Sauerstoff, i. v. Antihistaminika, i. v. Steroiden oder i. v. Flüssigkeit vorgesehen. Eine solche Unterbrechung mit Intervention wurde von den Prüffärztinnen und -ärzten bei 22,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, im Vergleichsarm hingegen bei

0 % als notwendig erachtet und durchgeführt. Diese Operationalisierung basiert jedoch maßgeblich auf der Einschätzung der Prüferinnen und Prüfer und bildet somit nicht alle patientenrelevanten Ereignisse im Rahmen von infusionsbedingten Symptomen ab.

Keine der oben genannten Operationalisierungen ermöglicht eine umfassende Bewertung der infusionsbedingten Reaktionen. Somit liegen für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten vor. Die oben beschriebenen Ergebnisse legen jedoch nahe, dass für Elosulfase alfa potenziell Nachteile im Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen vorliegen.

Anaphylaktische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen stellen eine spezifische und sich potenziell lebensbedrohlich entwickelnde infusionsbedingte Reaktion unter einer Enzyersatztherapie wie Elosulfase alfa dar. Der pU operationalisiert diesen Endpunkt durch die SMQ Anaphylaktische Reaktion in der Ausprägung „broad“, die auf der Verknüpfung von 2 jeweils relevanten, aber unspezifischen Symptomen beruht (wie z. B. Blutdruckabfall und gleichzeitiges Anschwellen der Lippen). Es wird davon ausgegangen, dass durch diese Verknüpfung von mehreren PTs das Syndrom Anaphylaktische Reaktion im vorliegenden Kontext hinreichend spezifisch erfasst werden kann. Diese Operationalisierung wird daher in der vorliegenden Fragestellung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Fehlende Endpunkte zu Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden in der Studie nur eingeschränkt beobachtet. So gehören etwa Schmerz, Fatigue, fehlende Ausdauer, Dyspnoe und Gelenksteifigkeit zu den typischen Symptomen der Erkrankung. Die meisten dieser Symptome wurden in der Studie nicht über entsprechende Endpunkte erfasst. Wie sich die Therapie mit Elosulfase alfa auf die zuvor beschriebene Symptomatik auswirkt, kann daher im Rahmen der Nutzenbewertung nicht beurteilt werden.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV1) wurde in der Studie MOR-004 als Endpunkt im Rahmen der Atemfunktionstestung erhoben. Der Test wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt zur Nutzenbewertung herangezogen, die Ergebnisse aber in I Anhang E ergänzend dargestellt.

Im Rahmen der Studie MOR-004 wurde als sekundärer Endpunkt der 3-Minuten-Treppensteigtest (3MSCT) erhoben, der die Anzahl der Treppenstufen, die Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Minuten steigen können, als Stufen pro Minute angibt. Der pU beschreibt in Modul 4 des vorliegenden Dossiers weder Ergebnisse noch die Relevanz und Validität dieses Endpunkts. Die im Studienprotokoll angeführten Referenzen zum 3MSCT beschreiben verschiedene Treppensteigtests als Maß der Lungenfunktion bei älteren

Männern. Ein Manual zur standardisierten Durchführung des 3MSCT in der Studie MOR-004, auf welches im Studienprotokoll verwiesen wird, legt der pU nicht vor. Die Eignung dieses Endpunkts kann somit für die vorliegende Bewertung nicht abschließend bewertet werden. Der Endpunkt 3MSCT wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Mit dem 6MWT liegt für die vorliegende Bewertung zudem bereits ein etablierter und standardisierter Endpunkt zur Erfassung der Mobilität bzw. Gehfähigkeit vor. Daher werden die Ergebnisse zum Endpunkt 3MSCT nur ergänzend dargestellt (I Anhang E) und zusammen mit FEV1 supportiv bei der Bewertung des Ergebnisses zum 6MWT betrachtet, siehe Abschnitt I 3.2.3.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität ^a	Gehfähigkeit (6MWT)	Rollstuhlbenutzung	Gehhilfenbenutzung	Körpergröße (z-Score) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Anaphylaktische Reaktionen (SMQ, UEs)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	
MOR-004	N	N	N	– ^c	– ^c	N	– ^d	N	N ^e	– ^c	N	N	N

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Auswertung für Patientinnen mit Alter bei Studienbeginn ≤ 15 Jahre und Patienten ≤ 18 Jahre
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1
d. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.
e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte mit geeigneten Daten als niedrig eingeschätzt.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse aus RCTs zum Vergleich von Elosulfase alfa mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Ergänzend werden die Ergebnisse für die Endpunkte 3MSCT und FEV1 in I Anhang E dargestellt. Tabellen zu häufigen UEs und SUEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elosulfase alfa		Placebo		Elosulfase alfa vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
MOR-004 (Woche 24)					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^c	58	0	59	0	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	58	56 (96,6)	59	57 (96,6)	–
SUEs	58	9 (15,5)	59	2 (3,4)	4,58 [1,03; 20,28]; 0,026
Abbruch wegen UEs	58	0	59	0	–
infusionsbedingte Reaktionen				keine geeigneten Daten ^d	
anaphylaktische Reaktionen (SMQ, UEs)	58	3 (5,2)	59	1 (1,7)	3,05 [0,33; 28,49]; 0,320
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	58	5 (8,6)	59	0	11,19 [0,63; 197,8]; 0,026 ^e
a. im Interventionsarm: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, im Kontrollarm: Anzahl der Randomisierten weniger 1 Person, bei der nach Randomisierung die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14]) c. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. d. Zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung. e. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MPS IVA: Mukopolysaccharidose Typ IVA / Morquio A; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elosulfase alfa			Placebo			Elosulfase alfa vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b [95 %-KI]	Änderung zu Woche 24 MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW ^b [95 %-KI]	Änderung zu Woche 24 MW ^b [95 % KI]	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
MOR-004 (Woche 24)							
Morbidity							
Gehfähigkeit (6MWT) [m]	58	202,3 [183,6; 221,0]	36,0 [22,9; 49,1]	59	213,4 [194,8; 232,0]	13,6 [0,6; 26,5]	22,5 [4,0; 40,9]; 0,017
Rollstuhl- benutzung				keine geeigneten Daten ^c			
Gehilfebenutzung				keine geeigneten Daten ^c			
Körpergröße ^d (z- Score)	44	-5,6 [-6,2; -5,0]	0,0 [-0,2; 0,1]	40	-5,2 [-5,8; -4,5]	-0,2 [-0,3; -0,0]	0,1 [-0,0; 0,3]; 0,115
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
keine Daten erhoben							
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Auswertung mit Ersetzung fehlender Werte, unter anderem mit multipler Imputation (MI), berücksichtigt wurden. Keine Angabe, wie viele Personen welche Art der Ersetzung betrifft. b. MW und KI pro Behandlungsgruppe sowie Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA (mit Ersetzung fehlender Werte durch mehrschrittiges Verfahren einschließlich multipler Imputation) und t-Test aus der ANCOVA. Neben Behandlungsarm im Modell: Altersklassen, 6MWT-Kategorie und, bei Auswertung einer anderen Größe als 6MWT, der Ausgangswert der jeweiligen Größe als kontinuierliche Variable. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 dar. c. Zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 in der vorliegenden Dossierbewertung. d. Auswertung für Patientinnen mit Alter bei Studienbeginn ≤ 15 Jahre und Patienten ≤ 18 Jahre 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MPS IVA: Mukopolysaccharidose Typ IVA / Morquio A; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 3.1.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten keine Ereignisse auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Gehfähigkeit (6-Minuten-Gehtest)

Für den Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die klinische Relevanz dieses Effekts ist allerdings unklar, dies wird nachfolgend begründet.

Die Verbesserung der Gehstrecke zwischen Interventions- und Vergleichsarm beträgt im Mittel 22,5 m, die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt bei 4,0 m und erscheint zu gering, um den beobachteten Effekt isoliert hierüber als klinisch relevant einzustufen. Ein Verteilungsdiagramm in den Studienunterlagen deutet darauf hin, dass sich die Mittelwertdifferenz im 6MWT maßgeblich durch eine Gruppe von Patientinnen und Patienten ergibt, die eine besonders große Verbesserung (> 60 m) der Gehstrecke erreichen (siehe I Anhang G). Diese Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorliegenden Daten jedoch nicht über Subgruppenanalysen abgrenzen. Die Bewertung der klinischen Relevanz des Effekts im 6MWT ist auf Grundlage von Mittelwertdifferenz und Konfidenzintervall für die Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten in der Studie nicht sinnvoll möglich.

Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten, wird die Verbesserung der Gehstrecke nicht in weiteren Endpunkten zur körperlichen Leistungsfähigkeit wie dem 3MSCT und der FEV1-Messung bestätigt (siehe Anhang I Anhang E). Weder im 3MSCT noch in der FEV1-Messung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus zeigt sich in den Daten zu der Extensionsstudie MOR-005 bei denjenigen Patientinnen und Patienten, die aus dem Kontrollarm (Placebo) in MOR-004 auf die Therapie mit Elosulfase alfa in zugelassener Dosierung in MOR-005 wechseln, keine Verbesserung der Gehstrecke (siehe Anhang I Anhang F). Bei den Patientinnen und Patienten, die im Interventionsarm in MOR-004 mit Elosulfase alfa behandelt wurden und in der Extensionsstudie MOR-005 diese Behandlung zuerst weiterhin verblindet, nach Auswertung von MOR-004 dann unverblindet fortgesetzt haben, zeigt sich nach dem Übertritt ebenfalls keine weitere Zunahme der Gehstrecke (siehe Anhang I Anhang F).

Eine weitere Unsicherheit bezüglich des beobachteten Effektes ergibt sich aus der gerade im Interventionsarm möglicherweise nicht durchgehend sicherzustellenden Verblindung. Es zeigt sich beispielsweise am Anteil der Infusionsunterbrechungen mit Intervention wegen UEs von 22,4 % im Interventionsarm gegenüber 0 % im Vergleichsarm sowie an der Verwendung von elektiver Prämedikation mit Glukokortikoiden im Laufe der Studie von 36 % (Interventionsarm) gegenüber 12 % (Placebo-Arm) das teils sehr spezifische Nebenwirkungsprofil. Bei einem subjektiv beeinflussbaren Endpunkt wie dem 6MWT, der von Motivation und Mitarbeit der Probanden abhängt [12,15], kann die Kenntnis der Behandlung das Ergebnis beeinflussen.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Aspekte bleibt die Relevanz des statistisch signifikanten Effekts somit unklar. Der Effekt wird bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Rollstuhlbenutzung und Gehhilfebenebenutzung

Für die Endpunkte Rollstuhlbenutzung und Gehhilfebenebenutzung liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körpergröße (z-Score)

Für den Endpunkt Körpergröße zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elosulfase alfa im Vergleich mit Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Anaphylaktische Reaktionen (Standardized MedDRA Query [SMQ])

Für den Endpunkt anaphylaktische Reaktionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Elosulfase alfa im Vergleich mit Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Elosulfase alfa + BSC gegenüber BSC.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (5 bis 11 Jahre vs. 12 bis 18 Jahre vs. ≥ 19 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen verwenden den Breslow-Day-Test als Test auf Homogenität für Ergebnisse zu binären Messgrößen. Dieser Test ist geeignet bei der Verwendung des Effektmaßes Odds Ratio, nicht aber für das Effektmaß relatives Risiko (RR). Es wurden daher an den entsprechenden Stellen im Rahmen der Dossierbewertung Interaktionstests mittels Q-Test auf Basis des RR durchgeführt.

Zur Testung der Homogenität zwischen Subgruppen bei per Mittelwertdifferenz beurteilten (kardinalskalierten) Messgrößen liegen im Dossier widersprüchliche Angaben vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Homogenität anhand eines Interaktionsterms zwischen Behandlungsgruppe und jeweiligem Subgruppenmerkmal in einem ANCOVA-Modell getestet wurde.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden in Kapitel I 5 bestimmt.

I 4 Indirekter, nicht randomisierter Vergleich

I 4.1 Informationsbeschaffung

Zusätzlich zu dem in Abschnitt I 3 dargestellten direkten, randomisierten Vergleich legt der pU einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien für die Nutzenbewertung vor. Hierzu führt er eine Informationsbeschaffung durch, die sich auf die Indikation Mukopolysaccharidose vom Typ IVA bezieht und damit sowohl die Interventionsseite als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie abdeckt. So sollten Studien identifiziert werden, die für einen indirekten Vergleich mit oder ohne Brückenkompator geeignet sein können.

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zur Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Stand zum 06.02.2025)
- bibliografische Recherche zur Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (letzte Suche am 06.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (letzte Suche am 06.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (letzte Suche am 21.02.2025)

I 4.2 Vom pU vorgelegte Evidenz

I 4.2.1 Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, Alter ≥ 5 Jahre

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme und Patientengruppen aus verschiedenen Studien vor. Diesen führt er durch, um Aussagen bezüglich der Wirksamkeit von Elosulfase alfa über den Beobachtungszeitraum der RCT MOR-004 von 24 Wochen hinaus abzuleiten.

Aufseiten der Intervention verwendet der pU individuelle Daten von Patientinnen und Patienten aus dem Elosulfase alfa-Arm mit wöchentlicher Gabe der RCT MOR-004 (siehe Kapitel I 3) und deren Extensionsstudie MOR-005 [16]. Zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU individuelle Daten einer Auswahl von Patientinnen und Patienten aus der Beobachtungsstudie MOR-001 [17] heran. Eine Adjustierung für Confounder erfolgte über Propensity Score Matching.

Insgesamt ist der vom pU vorgelegte Vergleich nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich begründet durch folgende Punkte:

- Ausschluss von identifizierten Studien nicht sachgerecht

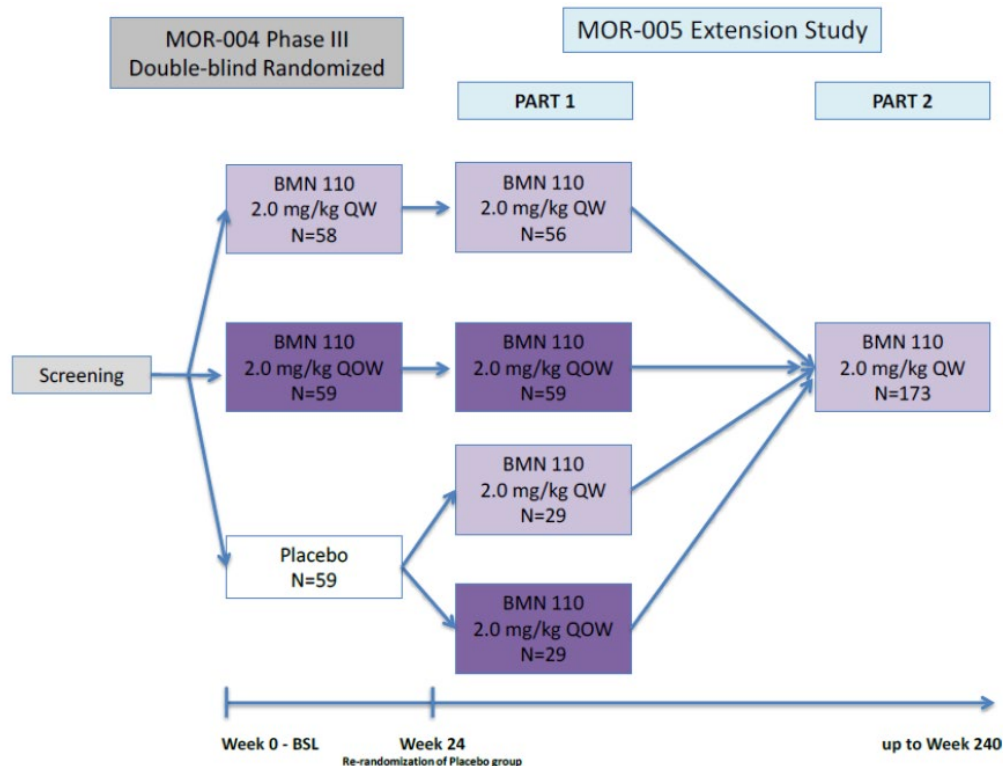
- Unvollständigkeit der für die Adjustierung berücksichtigten Confounder
- möglicher Selektionsbias durch Übertritt von Patientinnen und Patienten aus der Beobachtungsstudie in Behandlungsstudien und durch fehlende Adjustierung bezüglich des Merkmals „Zeit seit Diagnose“

Die vom pU vorgelegte Evidenz sowie die Gründe für deren Nichteignung werden im Folgenden beschrieben.

Vorgelegte Datenquellen

Datenquellen für die Intervention Elosulfase alfa: MOR-004 / MOR-005

Für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs zieht der pU Daten aus der Studie MOR-004 und der zugehörigen Extensionsstudie MOR-005 heran. In die Studie MOR-005 konnten alle Patientinnen und Patienten übergehen, die die Studie MOR-004 (siehe Kapitel I 3) abgeschlossen hatten. Bei Übertritt in die Studie MOR-005 aus dem Placeboarm der Studie MOR-004 erfolgte eine 1:1-Randomisierung entweder zu Elosulfase alfa in wöchentlicher Gabe oder Elosulfase alfa 2-wöchentlich alternierend mit Placebo. Die Behandlung erfolgte in allen Elosulfase alfa-Armen von MOR-005 zunächst verblindet weiter. Erst nach Auswertung von Wirksamkeitsdaten aus MOR-004 erfolgte die präspezifizierte Entblindung der Studie und alle Teilnehmer wurden mit Elosulfase alfa in wöchentlicher Gabe weiterbehandelt. Die Dauer der Behandlung und Beobachtung in MOR-005 betrug maximal 240 Wochen, es wurden Endpunkte zur Morbidität (insbesondere der 6MWT) und Nebenwirkungen erhoben. Das Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt, weitere Informationen zu den Studiencharakteristika in I Anhang B.



BMN 110: Elosulfase alfa; QOW: alle 2 Wochen; QW: jede Woche

Abbildung 1: Studienschema von MOR-004 / MOR-005

Auswertungspopulation

Für den indirekten Vergleich betrachtet der pU zunächst ausschließlich die 57 Patientinnen und Patienten aus dem Elosulfase alfa-Arm von MOR-004 mit wöchentlicher Gabe, die MOR-004 beendet hatten. Von diesen führten 56 Patientinnen und Patienten die Therapie in MOR-005 fort. Die für den Vergleich herangezogenen 72-Wochen-Daten für die Gehstrecke im 6MWT liegen für 55 Patientinnen und Patienten vor, für 52 liegen Daten für alle zum Matching für den adjustierten Vergleich verwendeten Baseline-Merkmale, siehe unten, vor. Nur diese 52 Patientinnen und Patienten zieht der pU im weiteren Verlauf auf Interventionsseite zum adjustierten Vergleich heran. Die Patientinnen und Patienten, die aus dem Placeboarm der Studie MOR-004 in die Studie MOR-005 wechselten und direkt Elosulfase alfa in wöchentlicher Gabe erhielten (N = 29) passen zur Interventionsseite der Fragestellung, werden vom pU aber ohne Begründung nicht für den indirekten Vergleich herangezogen.

Datenquellen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care: Studie MOR-001

MOR-001 wurde 2008 als nicht interventionelle, beobachtende Querschnittsstudie zur Charakterisierung des Spektrums der Erkrankung MPS IVA initiiert und ab 2011 nach Protokolländerung als longitudinale Studie zur Charakterisierung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung mit Datenerhebung in jährlichen Visiten weitergeführt. Nach der Einrichtung des

Erkrankungsregisters Morquio A Registry Study (MARS) [18], welches bei der Zulassung von Elosulfase alfa 2014 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur beauftragt worden war, wurde die Studie vorzeitig beendet. In MOR-001 wurden Patientinnen und Patienten mit MPS IVA ohne jegliche Einschränkungen bspw. bezüglich des Alters oder der Krankheitsschwere eingeschlossen. In den jährlichen Visiten wurden unter anderem die Gehstrecke im 6MWT und die Körpergröße gemessen. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch erfasst. Insgesamt wurden 353 Patientinnen und Patienten in 11 Ländern in der Studie beobachtet. Weitere Informationen zu den Studiencharakteristika sind in I Anhang B dargestellt. Ein Studienbericht zur Studie MOR-001 liegt nicht vor. Durch das Studienprotokoll wurden Interventionen abgesehen von der Endpunkterhebung und dem Ausscheiden aus der Studie bei Einleitung einer Enzyersatztherapie weder vorgeschrieben noch eingeschränkt. Die Beobachtung erfolgte im jeweiligen Versorgungskontext der Patientinnen und Patienten. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care ist unklar.

Auswertungspopulation

Von den insgesamt in der Studie eingeschlossenen 353 Patientinnen und Patienten liegen zum letzten verfügbaren Auswertungszeitpunkt (08/2023) nur für 184 Patientinnen und Patienten (52 %) 1-Jahres-Daten vor, post hoc definiert als jegliche Daten aus Visiten zwischen 270 und 609 Tage [Mittelwert 446 Tage, also ca. 64 Wochen] nach der Baseline-Visite. 2-Jahres-Daten (aus Visiten zwischen 610 und 944 Tage [Mittelwert 749 Tage, also 107 Wochen] nach der Baseline-Visite) liegen für 78 Patientinnen und Patienten (22 %) vor. Für den indirekten Vergleich wurden vom pU von den 184 Patientinnen und Patienten mit 1-Jahres-Daten diejenigen 97 Patientinnen und Patienten ausgewählt, welche bei ihrer jeweiligen Baseline-Erhebung die Einschlusskriterien der Studie MOR-004 bezüglich des Alters (≥ 5 Jahre) und des 6MWT (30 bis 325 m) erfüllten. Für 77 von diesen 97 Patientinnen und Patienten lag auch ein Wert für den 6MWT aus der 1-Jahres-Visite vor. und Für 71 Patientinnen und Patienten lagen Daten zu allen 4 in der Adjustierung verwendeten 4 Merkmalen (siehe unten) vor. Nur diese 71 Patientinnen und Patienten wurden für den Vergleich mit der Interventionsseite berücksichtigt.

Analysezeitpunkte und Endpunkte des indirekten Vergleichs

Im Interventionsarm (MOR-005) wurden für den Vergleich Daten aus der Visite zu Woche 72, im Vergleichsarm (MOR-001) Daten aus der Visite im 1-Jahresfenster, die im Mittel an Tag 447 (also nach ca. 64 Wochen) stattfand, herangezogen. In MOR-005 wurden Daten zu Morbiditätsendpunkten (6MWT, Atemfunktionstest, Körpermaße) und Daten zu Nebenwirkungen erhoben, in MOR-001 ebenfalls Daten zu Morbiditätsendpunkten (6MWT, Atemfunktionstest, Körpermaße), aber keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Der pU legt unter anderem einen Vergleich für die Morbiditätsendpunkte 6MWT, FEV1, Körpergröße und Gewicht vor.

Bewertung der Methodik des adjustierten Vergleichs

Ausschluss von Studien nicht sachgerecht

Der pU identifiziert neben den verwendeten Studien in seiner Informationsbeschaffung 8 weitere Studien, die den Einschlusskriterien für den Vergleich gemäß der Fragestellung entsprechen, die er jedoch nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt. Zu diesen gehört auch das durch die EMA im Rahmen der Zulassung geforderte internationale Patientenregister MARS [18]. In dieses Register wurden seit der Zulassung von Elosulfase alfa 2014 bis zum Datenschnitt 02/2023 des letzten vorliegenden Jahresberichts 419 Patientinnen und Patienten mit MPS IVA (355 mit Elosulfase alfa-Behandlung, 64 ohne Elosulfase alfa-Behandlung) aufgenommen. Es waren regelmäßige Erhebungen von Morbiditätsendpunkten einschließlich des 6MWT vorgesehen. Des Weiteren wurde vom pU das Beobachtungsprogramm im Rahmen des Managed Access Agreement für Elosulfase alfa des National Health Service England identifiziert, in welchem im Jahr 2021 Daten für mehr als 50 Patientinnen und Patienten vorlagen [19]. Der pU begründet den Ausschluss der Evidenz aus diesen Studien und Registern jeweils kurz unter Verweis auf die teilweise geringen Stichprobengrößen, Unterschiede in den Baseline-Charakteristika oder zu hohen Anteil fehlender Werte.

Die Begründungen für den Ausschluss der identifizierten Studien sind weder ausreichend noch sachgerecht, dies wir an folgenden Beispielen deutlich: Den Ausschluss der von ihm identifizierten Studie MOR-008 [20] begründet der pU damit, dass die Werte zu Baseline im 6MWT nicht hinreichend ähnlich zu denjenigen der Studie MOR-001 auf der Vergleichsseite seien und stützt sich dabei ausschließlich auf die Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen der gesamten Studienpopulation (z. B. Baseline-6MWT in MOR-008 im Mittel 372 m [Standardabweichung 81 m] vs. 212 m [152 m] in MOR-001). Insbesondere unter Anwendung eines Propensity Score Matchings, in das individuelle Patientendaten eingehen, ist ein Studienausschluss ausschließlich auf Basis von Diskrepanzen von Mittelwerten nicht adäquat. Den Ausschluss des MARS-Registers auf beiden Seiten des Vergleichs begründet der pU analog zur Studie MOR-008 mit der fehlenden Ähnlichkeit der Baseline-Charakteristika für Alter und Gehstrecke im 6MWT. Weiterhin verweist der pU auf einen hohen Anteil fehlender Daten. Auch dies ist keine sachgerechte Begründung für den Ausschluss der gesamten Studie. Vielmehr hätte diese Studie eingeschlossen und die Auswirkungen der fehlenden Daten bei der Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs berücksichtigt werden müssen.

Durch das Vorgehen des pU wird ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten, die der vorliegenden Fragestellung entsprechen, nicht in den Auswertungen berücksichtigt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analysen eingehen, kann nicht abgeschätzt werden. Unter Berücksichtigung der geringen Anzahl der Patientinnen und

Patienten, die in den indirekten Vergleich des pU eingehen (52 auf jeder Seite), kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um einen relevanten Anteil handelt.

Unvollständigkeit der vom pU berücksichtigten Confounder und Selektionsbias

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden.

Für die Identifizierung von möglichen Confoundern des nicht-randomisierten Vergleichs ohne Brückenkompator orientiert sich der pU am von Pufulete 2022 vorgeschlagenen Prozess [21] mit den 3 Schritten:

- 1) systematische Literaturrecherche
- 2) detaillierte Interviews mit erfahrenen Klinikerinnen und Klinikern
- 3) Umfrage unter Behandlern (andere Personen als bei den Experteninterviews)

Den dritten Schritt ersetzt der pU durch eine erneute Befragung der bereits im Schritt 2 befragten 3 Experten, diese sollten nun die Relevanz der zuvor identifizierten möglichen Confounder auf einer 5-stufigen Skala klassifizieren.

In der systematischen Literaturrecherche wurde eine große Anzahl (> 120) an möglichen Confoundern identifiziert. Wenige zusätzliche Confounder wurden durch die Experteninterviews ergänzt. Inhaltlich überlappende Merkmale wurden zusammengeführt und entsprechen ihrer Relevanzklassifizierung im dritten Schritt des oben skizzierten Vorgehens in einer Liste von ca. 40 verbleibenden Merkmalen geordnet. Nur für die 12 Merkmale dieser Liste, die einen vom pU definierten Schwellenwert in der Relevanzklassifizierung überschritten, diskutierte der pU im Anschluss die Notwendigkeit ihrer jeweiligen Berücksichtigung im Rahmen der Confounder-Adjustierung. Als Ergebnis dieses Prozesses benennt der pU als alleinig zu berücksichtigende Confounder die 4 Faktoren

- Alter,
- Körpergröße,
- Gehstrecke im 6MWT und
- forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1), jeweils zu Baseline.

Die Reduktion einer großen Anzahl von systematisch identifizierten möglichen Confoundern ist notwendig und sinnvoll, das Vorgehen des pU hier ist jedoch nicht sachgerecht. Der

Ausschluss eines potenziellen Confounders aus inhaltlichen Überlegungen muss literaturgestützt begründet werden, und die Berücksichtigung darf sich weder von den vorliegenden Daten noch der Möglichkeit oder Unmöglichkeit der Operationalisierung des Confounders leiten lassen [22]. So bleibt beispielsweise unbelegt und unplausibel, dass der pU als Confounder identifizierten Merkmale wie „Verwendung von Rollstuhl/Gehhilfen“, „Skelettale Auffälligkeiten“, „Begleittherapien/-medikation“ und „Motivation/Mitarbeit“ nicht berücksichtigt.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Auswahl der wenigen berücksichtigten Merkmale aus der Vielzahl der identifizierten Confounder (4 von initial mehr als 120) nicht unabhängig von der Verfügbarkeit der Daten getroffen wurde. Ein Beispiel kann der in den Experteninterviews, aber auch im Anleitungsdokument zum 6MWT identifizierte Confounder „Motivation/Mitarbeit der Probanden“ [12] darstellen. Die Relevanz dieses Confounders zeigt sich am Ergebnis des 6MWT im Placeboarm der Studie MOR-004. Hier verbessert sich – bei als kontinuierlich progredient beschriebener Erkrankung – die Gehstrecke über 24 Wochen (13,6 m, 95 %-Konfidenzintervall: [0,6 m; 26,5 m]). Im Gegensatz dazu steht die Verschlechterung, die in der Beobachtungsstudie MOR-001 in den 1-Jahresdaten für die Propensity-Score-gematchte Population beobachtet wird (–19,1 m, 95 %-Konfidenzintervall: [–38,2 m; –0,1 m]). Alleine die Teilnahme an einer Interventionsstudie mit wöchentlicher, mehrstündiger Intervention scheint einen deutlichen Effekt auf die Veränderung der Gehstrecke im Vergleich zu reiner, jährlicher Beobachtung im normalen Versorgungskontext zu haben. Dieser Unterschied könnte durch Unterschiede in Erwartung und Motivation erklärbar sein. Die Nichtberücksichtigung des Confounders Motivation/Mitarbeit ist daher mit Blick auf die vorliegenden Daten nicht nachvollziehbar.

Zudem wurde mit dem Merkmal „Zeit seit Diagnose bis zum Beobachtungsbeginn“ ein potenziell relevanter Confounder nicht identifiziert und entsprechend nicht in den Auswertungen berücksichtigt, der zu einem Selektionsbias führen kann. Die Zeit seit Diagnose beträgt im Interventionsarm der Studie MOR-004 im Median 4,8 Jahre. Verknüpft mit dem Einschlusskriterium von mindestens 30 m Gehstrecke im 6MWT bedeutet dies, dass die in MOR-004 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch lange Zeit nach Diagnose (im Median 4,8 Jahre) noch gehfähig (> 30 m) waren. Patientinnen und Patienten mit schnell progredienter Erkrankung, die früh ihre Gehfähigkeit verlieren, waren daher in der Studie MOR-004 unterrepräsentiert. Daten für die Zeit seit Diagnose bei Studieneintritt liegen für die Studie MOR-001 nicht vor. Der längere Rekrutierungszeitraum der Studie MOR-001 (> 4 Jahre im Vergleich zu ca. 1 Jahr für MOR-004) begünstigt allerdings einen Studieneinschluss kurz nach Diagnose von neudiagnostizierten Patientinnen und Patienten. Für eine kürzere Zeit seit Diagnose in MOR-001 spricht auch, dass ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten in den Studien des pU zu Elosulfase alfa schon vorher in der Studie MOR-001 beobachtet wurde (siehe auch folgender Abschnitt). Es ist somit möglich, dass in die Studie MOR-004 – im

Gegensatz zur Studie MOR-001 – präferenziell Patientinnen und Patienten mit langsam progredienter Erkrankung und damit besserer Prognose aufgenommen wurden, ohne dass dies in der Adjustierung des indirekten Vergleichs berücksichtigt wurde. Solch ein Selektionsbias kann die Balanciertheit der Vergleichsarme deutlich beeinträchtigen.

Eine zusätzliche, unabhängige Ursache für einen weiteren möglichen Selektionsbias im vorliegenden Vergleich stellt der Übertritt von der Beobachtungsstudie MOR-001 in Interventionsstudien mit Elosulfase alfa dar. Ein Studienbericht zur Studie MOR-001 liegt nicht vor, aber 2 Publikationen in Fachzeitschriften [17,23]. In diesen wird als ein Hauptgrund für den deutlichen Rückgang der Folgebeobachtungen im Rahmen der Studie schon zu Jahr 1 der Übertritt von Patientinnen und Patienten aus MOR-001 in eine Interventionsstudie des pU mit Elosulfase alfa genannt. Dies betraf mit 123 von 353 (35 %) einen relevanten Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie MOR-001. Die Studie MOR-004 stellt die größte dieser Interventionsstudien dar. Zu den patientenindividuellen Ausschlusskriterien der Studie MOR-004 gehören potenziell relevante Confounder wie Begleiterkrankungen und jegliche Umstände, die die dauerhafte Studienteilnahme, die Protokolladhärenz oder die Patientensicherheit gefährden könnten. Es ist somit denkbar, dass der Wechsel aus der Studie MOR-001 in die Studie MOR-004 präferenziell bei Patientinnen und Patienten mit prognostisch günstigeren Charakteristika erfolgte. Dieser Selektionsbias könnte die Balanciertheit der Vergleichsarme weiter beeinträchtigen und ist in der erfolgten Adjustierung nicht ausreichend berücksichtigt.

Zusammenfassend ist die Liste der vom pU für die Adjustierung berücksichtigten Confounder unvollständig, relevante Confounder fehlen. Es liegen darüber hinaus mögliche Ursachen für Selektionsbias, der durch die identifizierten Confounder nicht ausreichend berücksichtigt ist, vor.

Propensity Score Matching

Aus der Studie MOR-004 / MOR-005 wurden für die Durchführung des Propensity Score Matchings 52 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die Daten zu allen 4 verwendeten Confoundern vorlagen (vergl. Abschnitt Analysepopulation zur Studie MOR-004 / MOR-005 oben). Aus der Studie MOR-001 wurden von den oben dargestellten 77 Patientinnen und Patienten die 71 herangezogen, für die Werten zu Baseline für alle 4 verwendeten Confounder vorlagen. Aus der Gruppe dieser 71 Patientinnen und Patienten wurde dann nach einem Nearest-neighbour-Kriterium ein Partner für jede / jeden der 52 Patientinnen und Patienten aus MOR-004 / MOR-005 identifiziert. Es verblieben 52 gematchte Paare, die mit jeweils gleichem Gewicht in den adjustierten Vergleich eingingen. Da bereits die früheren Schritte des indirekten Vergleichs nicht adäquat durchgeführt wurden, wird die Methodik des Propensity Score Matchings nicht weiter kommentiert.

Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gehstrecke (6MWT)

Der Unterschied in der Entwicklung der Gehstrecke im 6MWT zu Woche 72 (in MOR-004 / MOR-005) bzw. bis zur 1-Jahresvisite (in MOR-001) beträgt im Propensity Score-adjustierten Vergleich des pU 47,5 m (95 %-KI: [20,4 m; 74,6 m]) und setzt sich zusammen aus der Differenz des Zugewinns an Gehstrecke im Elosulfase alfa-Arm von 28,4 m (95 %-KI: [9,1 m; 47,6 m]) und des Verlustes an Gehstrecke im Beobachtungsarm -19,1 m (95 %-KI: [-38,2 m; -0,1 m]). Vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Unsicherheiten, ist der beobachtete Effekt nicht groß genug, als dass er in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte.

Zusammenfassung

Insgesamt ist der vom pU vorgelegte indirekte, nicht randomisierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Zum einen wurde der Studienpool und die damit infrage kommenden Patientinnen und Patienten auf beiden Seiten des Vergleichs durch den pU in bedeutendem Umfang eingeschränkt. Zum anderen ist eine hinreichende Strukturgleichheit der herangezogenen Patientengruppen auch nach dem durchgeführten Propensity Score Matching nicht gewährleistet. Relevante Confounder und Selektionsbias wurden in der Adjustierung nicht ausreichend berücksichtigt. Zudem ist der beobachtete Effekt nicht groß genug, als dass er in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte. Die vorgelegten Daten lassen somit keinen adäquaten Vergleich von Elosulfase alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

I 4.2.2 Indirekter, nicht randomisierter, nicht adjustierter Vergleich für Kinder < 5 Jahre

Zusätzlich zum adjustierten Vergleich für Patientinnen und Patienten ≥ 5 Jahre, stellt der pU die 1-armige Phase-II Studie MOR-007 [24] ergänzend dar, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Elosulfase alfa in der Anwendung bei Kindern im Alter < 5 Jahren mit MPS IVA untersucht wurde.

Im Rahmen der Studie wurden 15 Kinder im Alter von 9 Monaten bis 4,9 Jahren für die Dauer von 52 Wochen mit Elosulfase alfa in der aktuell zugelassenen Dosierung behandelt. Es wurden Endpunkte unter anderem zum Wachstum der Körpergröße und zu Nebenwirkungen erhoben. Der pU vergleicht in Modul 4 des Dossiers Ergebnisse zum Größenwachstum hieraus mit Daten zu ähnlichen Endpunkten für ausgewählte Kinder unter 5 Jahren ohne Behandlung mit Elosulfase alfa, die in der MPS-IV-Beobachtungsstudie MOR-001 vor Zulassung von Elosulfase alfa eingeschlossen waren. Dieser Vergleich ist nicht adjustiert und liegt nur für Endpunkte zur Körpergröße vor. Vergleichende Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen liegen nicht vor. Ergebnisse aus der Studie MOR-007 und aus dem Vergleich mit MOR-001 werden analog zum Vorgehen des pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Es fließen nur Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich (Kapitel I 3) ein, da der indirekte, nicht randomisierte Vergleich für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist, siehe hierzu Kapitel I 4. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elosulfase alfa + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 Ereignisse	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gehfähigkeit (6MWT) [m]	36,0 vs. 13,6 22,5 [4,0; 40,9] p = 0,017	statistisch signifikantes Ergebnis mit unklarer Relevanz
Körpergröße (z-Score)	0,0 vs. -0,2 0,1 [-0,0; 0,3] p = 0,115	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollstuhl- und Gehhilfe- benutzung	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine Daten erhoben		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elosulfase alfa + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Intervention vs. Vergleich Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	15,5 % vs. 3,4 % RR: 4,58 [1,03; 20,28]; RR: 0,22 [0,05; 0,97] ^c p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	0 vs. 0 Ereignisse	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	8,6 % vs. 0 % RR: 11,19 [0,63; 197,8]; RR: 0,09 [0,01; 1,59] ^c p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 1 < KI _o , p < 0,05 höherer Schaden, Ausmaß: gering ^d
Anaphylaktische Reaktionen (SMQ, UEs)	5,2 % vs. 1,7 % RR: 3,05 [0,33; 28,49] p = 0,320	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u). c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests (p-Wert) maßgeblich. Das Ausmaß wird als gering eingestuft. 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MW: Mittelwert; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht geeignet und wird nicht zur Bewertung herangezogen (siehe Kapitel I 4). Der Zusatznutzen von Elosulfase alfa wird daher ausschließlich auf Grundlage der RCT MOR-004 bestimmt.

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elosulfase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ spezifische UEs (SUEs): Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für den Endpunkt Gehfähigkeit (6MWT) liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Elosulfase alfa mit unklarer klinischer Relevanz vor.	
Daten zur Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben, zum Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen lagen keine verwertbaren Daten vor.	
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Es zeigen sich für Elosulfase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie negative Effekte für die Gesamtrate der SUEs sowie eine Unterkategorie von SUEs auf der Ebene von SOC. Das Ausmaß des Effektes ist jeweils gering. Für den Endpunkt 6MWT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Elosulfase alfa, die klinische Relevanz dieses Effektes ist allerdings unklar. In der hier vorliegenden Datensituation werden die positiven und negativen Effekte daher als ausgeglichen eingeschätzt. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben, für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.

Für Kinder im Alter < 5 Jahre liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau der vorliegenden Daten gibt es für Patientinnen und Patienten mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Elosulfase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA)	Best supportive Care ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als „Best supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. Es wird davon ausgegangen, dass Best supportive Care im Rahmen einer Studie sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe angeboten wird. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der aus dem direkten, randomisierten Vergleich und dem indirekten, nicht randomisierten Vergleich in Zusammenschau einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2014 und der Neubewertung 2018 ab. Dort hatte der G-BA jeweils einen geringen Zusatznutzen von Elosulfase alfa festgestellt.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BioMarin International. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome); study MOR-004; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2013.
3. BioMarin Pharmaceutical. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. [Zugriff: 11.07.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020198-18.
4. BioMarin Pharmaceutical. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. 2014 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01275066>.
5. European Medicines Agency. Vimizim; Assessment report [online]. 2014 [Zugriff: 21.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vimizim-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inherit Metab Dis 2014; 37(6): 979-990. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9715-6>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elosulfase alfa [online]. 2014 [Zugriff: 21.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/120/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elosulfase alfa (Erneute Nutzenbewertung § 14: Mukopolysaccharidosen (Typ IVA)) [online]. 2018 [Zugriff: 21.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/313/>.
9. BioMarin. Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018.
10. Akyol MU, Alden TD, Amartino H et al. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 137. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1074-9>.

11. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(1): 11-25.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36833>.
12. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
13. Due C, Cleary M, Hughes D et al. Psychometric validation of the Mucopolysaccharidosis Health Assessment questionnaire (MPS-HAQ) for mucopolysaccharidosis IVA. *Health Qual Life Outcomes*.
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
15. Morales Mestre N, Audag N, Caty G et al. Learning and Encouragement Effects on Six-Minute Walking Test in Children. *J Pediatr* 2018; 198: 98-103.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.073>.
16. Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016; 119(1-2): 131-143. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.018>.
17. Harmatz PR, Mengel KE, Giugliani R et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2015; 114(2): 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.015>.
18. Mitchell JJ, Burton BK, Bober MB et al. Findings from the Morquio A Registry Study (MARS) after 6 years: Long-term outcomes of MPS IVA patients treated with elosulfase alfa. *Mol Genet Metab* 2022; 137(1-2): 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.08.007>.
19. Cleary M, Davison J, Gould R et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on clinical and patient-reported outcomes in patients with mucopolysaccharidosis type IVA: results from a Managed Access Agreement in England. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1).
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01675-x>.
20. Burton BK, Berger KI, Lewis GD et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: a randomized, double-blind, pilot study. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(10): 2272-2281.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37172>.
21. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/GA23-02>.

23. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. Mol Genet Metab 2013; 109(1): 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.01.021>.

24. Jones SA, Bialer M, Parini R et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. Pediatr Res 2015; 78(6): 717-722. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.169>.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien für randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet

Studienregister

Suche zu Elosulfase alfa

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Elosulfase alfa OR BMN-110 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Elosulfase alfa*) OR BMN-110 OR BMN110 OR (BMN 110)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Elosulfase, BMN-110, BMN110

I Anhang B Ergänzende Darstellung von durch den pU eingeschlossenen Studien für einen nicht randomisierten Vergleich

Tabelle 17: Charakterisierung von eingeschlossenen Studien des pU – indirekter, nicht randomisierter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Beobachtung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Beobachtung						
MOR-001	longitudinale Studie ^b zum Krankheitsverlauf von MPS IVA	Patientinnen und Patienten mit MPS IVA ^c	keine Intervention geplant Patientinnen und Patienten insgesamt: N = 353, hiervon ▪ mit 1-Jahres-Daten ^d : N = 184 ▪ mit 2-Jahres-Daten ^d : N = 78 davon vom pU ausgewertete Teilpopulation: Patientinnen und Patienten, die den Einschlusskriterien der Studie MOR-004 nach Alter und Gehstrecke entsprechen und für die Daten zum 6MWT mindestens aus der Visite zu Jahr 1 vorliegen (n = 71)	geplant: 10 Jahre, vorzeitig abgebrochen in 07/2014	15 Studienzentren in Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 10/2008–07/2014 Datenschnitt: 22. August 2013	Endpunkte zur Morbidität, u. a. 6MWT

Tabelle 17: Charakterisierung von eingeschlossenen Studien des pU – indirekter, nicht randomisierter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Beobachtung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Elosulfase alfa						
MOR-004	siehe Tabelle 3					
MOR-005	Extensionsstudie der Studie MOR-004 Teil 1: randomisiert^e, doppelblind, parallel Teil 2: offen^f, parallel	Patientinnen und Patienten mit MPS IVA^g, die die Studie MOR-004 abgeschlossen haben	Teil 1 ▪ Elosulfase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 85, davon N = 29 aus dem MOR-004-Placebo-Arm) ▪ Elosulfase alfa 2 mg/kg, alle 2 Wochen alternierend mit Placebo (N = 88, davon N = 29 aus dem MOR-004-Placebo-Arm) Teil 2 ▪ Elosulfase alfa 2 mg/kg/Woche (N = 173)	Screening: –^h Behandlung / Studienteilnahme: maximal 240 Wochen oder bis Studienabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder Widerruf der Einwilligungserklärung Beobachtung: bis Studienende	37 Studienzentren in Argentinien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, UK, USA, Frankreich, Kanada, Katar, Italien, Japan, Kolumbien, Niederlande, Norwegen, Portugal, Saudi-Arabien, Südkorea, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 07/2011–06/2016 Datenschnitte: ▪ 04.01.2013 ▪ 16.06.2016 (finale Analyse)	primär: Veränderung des 6MWT sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 17: Charakterisierung von eingeschlossenen Studien des pU – indirekter, nicht randomisierter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Beobachtung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung bzw. basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4. b. zunächst Querschnittsstudie, ab 2011 longitudinale Studie c. Diagnose bestätigt durch molekulargenetischen Test oder durch eine dokumentierte reduzierte GALNS-Aktivität im Vergleich zum Normalbereich des Labors für die Enzymaktivität der GALNS d. 1-Jahres-Daten beinhalten in der Auswertung des pU Daten aus dem Erhebungszeitraum zwischen 270 und 609 Tagen (Median 440) nach Baseline; die 2-Jahresdaten Daten aus dem Erhebungszeitraum zwischen 610 und 944 Tagen (Median 777) nach Baseline. e. Im Teil 1 der Studie wurden die Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie MOR-004 1:1 auf die beiden Dosisarme-Arme von Elosulfase alfa ohne Stratifizierung randomisiert, die Patientinnen und Patienten aus den Elosulfase alfa-Armen behielten ihre Dosierungen aus der Studie MOR-004 bei. f. Nachdem die optimale Dosis von Elosulfase alfa nach der finalen primären Wirksamkeitsanalyse der Studie MOR-004 festgelegt worden war, wurden für Teil 2 der Studie die Patientinnen und Patienten und das Studienpersonal entblindet und alle Patientinnen und Patienten auf Elosulfase alfa 2 mg/kg/Woche umgestellt. g. Diagnose auf Basis klinischer Zeichen und Symptome von MPS IVA und dokumentierter, reduzierter Fibroblasten- oder Leukozyten-GALNS-Enzymaktivität oder genetischer Testung h. Die letzte Visite in der Studie MOR-004 war gleichzeitig die Baseline-Visite in der Studie MOR-005 (und damit der Beginn der Studienmedikation in der Studie MOR-005). 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GALNS: N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase; MPS IVA: Mukopolysaccharidose Typ IVA / Morquio A Syndrom; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis						

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben. Solche Ereignisse traten bei der hier zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie MOR-004 nicht auf.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elosulfase alfa N ^c = 58	Placebo N ^c = 59
SOC^b		
PT^b		
MOR-004		
Gesamtrate UEs	56 (96,6)	57 (96,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39 (67,2)	39 (66,1)
Nasopharyngitis	10 (17,2)	9 (15,3)
Infektionen der oberen Atemwege	10 (17,2)	9 (15,3)
Gastroenteritis	7 (12,1)	4 (6,8)
Otitis media	9 (15,5)	4 (6,8)
Rhinitis	5 (8,6)	6 (10,2)
Pharyngitis	4 (6,9)	7 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (65,5)	37 (62,7)
Fieber	25 (43,1)	17 (28,8)
Ermüdung (Fatigue)	9 (15,5)	15 (25,4)
Schüttelfrost	6 (10,3)	1 (1,7)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elosulfase alfa N ^c = 58	Placebo N ^c = 59
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (63,8)	41 (69,5)
Erbrechen	26 (44,8)	21 (35,6)
Übelkeit	18 (31,0)	12 (20,3)
Diarrhöe	12 (20,7)	7 (11,9)
Abdominale Schmerzen	14 (24,1)	5 (8,5)
Oberbauchschmerz	9 (15,5)	5 (8,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (60,3)	33 (55,9)
Husten	16 (27,6)	21 (35,6)
Oropharyngealschmerz	12 (20,7)	7 (11,9)
Dyspnoe	7 (12,1)	3 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (53,4)	26 (44,1)
Kopfschmerzen	24 (41,4)	21 (35,6)
Schwindel („dizziness“)	7 (12,1)	3 (5,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	25 (43,1)	30 (50,8)
Schmerzen in den Extremitäten	9 (15,5)	9 (15,3)
Rückenschmerzen	7 (12,1)	6 (10,2)
Arthralgie	10 (17,2)	17 (28,8)
Herzerkrankungen	16 (27,6)	19 (32,2)
Tachykardie	3 (5,2)	6 (10,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (27,6)	14 (23,7)
Ausschlag	6 (10,3)	5 (8,5)
Untersuchungen	15 (25,9)	19 (32,2)
Verminderte Sauerstoffsättigung	6 (10,3)	6 (10,2)
Vaskuläre Erkrankungen	13 (22,4)	13 (22,0)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	9 (15,5)	10 (16,9)
Augenerkrankungen	9 (15,5)	5 (8,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (13,8)	8 (13,6)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (8,6)	6 (10,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 15; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. im Interventionsarm: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, im Kontrollarm: Anzahl der Randomisierten weniger 1 Person, bei der nach Randomisierung die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elosulfase alfa N ^c = 58	Placebo N ^c = 59
MOR-004		
Gesamtrate SUEs	9 (15,5)	2 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (8,6)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 15; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. im Interventionsarm: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, im Kontrollarm: Anzahl der Randomisierten weniger 1 Person, bei der nach Randomisierung die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Ergebnisse zu Infusion-assoziierten Reaktionen, ergänzend dargestellt

In Tabelle 20 werden ergänzend nach Häufigkeit geordnet Infusions-assoziierte Reaktionen (IARs) wie vom pU in der Studie MOR-004 operationalisiert dargestellt. Dies umfasst alle UEs, die sich von Beginn der Infusion bis einen Tag nach Beendigung der Infusion ereigneten. Es werden hier nur UEs auf der Ebene von PTs aufgeführt, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Tabelle 20: Häufige IARs (PTs)^a – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo

Studie PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elosulfase alfa N ^c = 58	Placebo N ^c = 59
MOR-004		
Gesamtrate UEs	52 (89,7)	54 (91,5)
Erbrechen	22 (37,9)	9 (15,3)
Fieber	21 (36,2)	11 (18,6)
Kopfschmerzen	19 (32,8)	12 (20,3)
Übelkeit	16 (27,6)	8 (13,6)
Oberbauchschmerz	8 (13,8)	5 (8,5)
Husten	8 (13,8)	5 (8,5)
Ermüdung (Fatigue)	8 (13,8)	7 (11,9)
Abdominale Schmerzen	7 (12,1)	2 (3,4)
Oropharyngealschmerz	7 (12,1)	3 (5,1)
Schüttelfrost	6 (10,3)	1 (1,7)
Diarrhöe	6 (10,3)	7 (11,9)
Arthralgie	5 (8,6)	12 (20,3)
Schmerzen in den Extremitäten	4 (6,9)	6 (10,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 15; PT-Schreibweise aus Modul 4 übernommen und nach Häufigkeit im Interventionsarm sortiert c. im Interventionsarm: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, im Kontrollarm: Anzahl der Randomisierten weniger 1 Person, bei der nach Randomisierung die Diagnose MPS IVA nicht bestätigt werden konnte IAR: infusionsassoziierte Reaktion; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

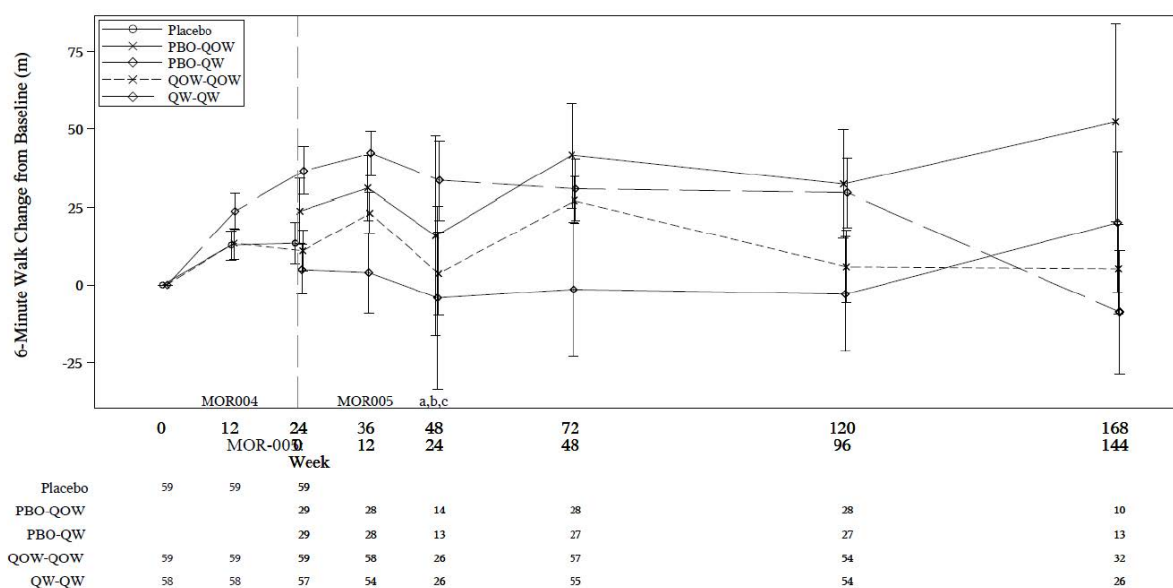
I Anhang E Ergänzend dargestellte Endpunkte zur Morbidität in der Studie MOR-004

Tabelle 21 stellt Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten 3-Minuten Treppensteigetest (3MSCT) und Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1) im Vergleich von Elosulfase alfa mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA in der Studie MOR-004 dar. Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant gewertet, die Darstellung erfolgt ergänzend.

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Elosulfase alfa vs. Placebo, ergänzende Darstellung

Studie	Elosulfase alfa			Placebo			Elosulfase alfa vs. Placebo
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW ^b [95 %-KI]	Änderung zu Woche 24 MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studienbeginn MW ^b [95 %-KI]	Änderung zu Woche 24 MW ^b [95 %-KI]	MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
MOR-004 (Woche 24)							
Morbidität							
3MSCT [Stufen pro Minute]	58	29,6 [25,6; 33,6]	4,7 [2,4; 7,1]	59	30,0 [26,0; 34,0]	3,6 [1,3; 6,0]	1,1 [-2,2; 4,4]; 0,494
FEV1 [Liter]	58	0,8 [0,7; 1,0]	Prozentuale Änderung: 5,1 [1,0; 9,2]	59	1,0 [0,8; 1,1]	Prozentuale Änderung: 3,3 [-2,6; 9,1]	Differenz der prozentualen Änderung: 1,8 [-5,5; 9,2]; 0,613
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Auswertung mit Ersetzung fehlender Werte, unter anderem mit multipler Imputation, berücksichtigt wurden. Keine Angabe, wie viele Personen welche Art der Ersetzung betrifft. b. MW und KI pro Behandlungsgruppe sowie Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA (mit Ersetzung fehlender Werte durch mehrschrittiges Verfahren einschließlich multipler Imputation) und t-Test aus der ANCOVA. Neben Behandlungsarm im Modell: Altersklassen, 6MWT-Kategorie und, bei Auswertung einer anderen Größe als 6MWT, der Ausgangswert der jeweiligen Größe als kontinuierliche Variable. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 dar. 3MSCT: 3-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

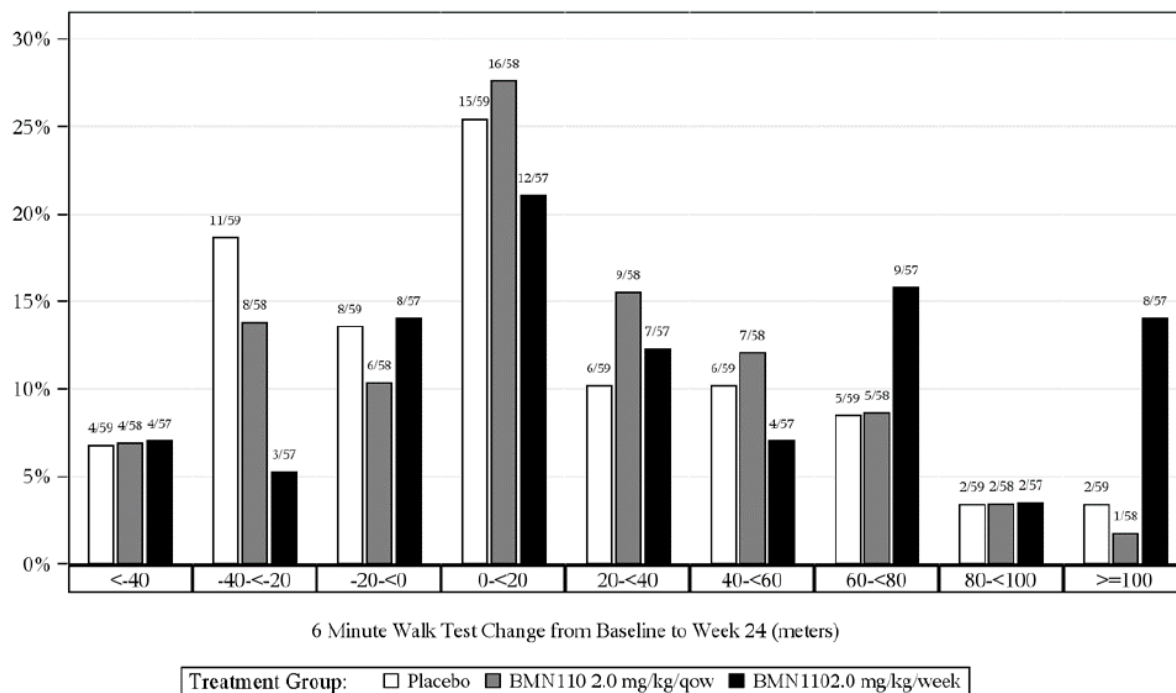
I Anhang F Mittlere Veränderung im 6MWT im Langzeitverlauf in den Studien MOR-004 / MOR-005



PBO: Placebo; QOW: alle 2 Wochen; QW: jede Woche

Abbildung 2: Mittlere Veränderung im 6MWT in MOR-004 (bis Woche 24) und der Extensionsstudie MOR-005 (> Woche 24)

I Anhang G Verteilung der Veränderung im 6MWT in der Studie MOR-004



Einteilung in 20 m- Intervalle [2]; BMN110: Elosulfase alfa; qow: alle 2 Wochen

Abbildung 3: Verteilung der Veränderung im 6MWT in der Studie MOR-004

I Anhang H Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgende Beschreibung wurde aus der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Vimizim® entnommen. Es wurden die Abschnitte 4.1-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

4.1 Anwendungsgebiete

Vimizim ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahren ist. Die Gabe von Vimizim sollte durch einen entsprechend geschulten Mediziner erfolgen, der medizinische Notfälle behandeln kann. Bei Patienten, die die Infusionen gut vertragen, kann eine Verabreichung zuhause unter Aufsicht von entsprechend ausgebildetem medizinischen Fachpersonal in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Elosulfase alfa beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal pro Woche. Das Gesamtvolumen der Infusion sollte über ca. 4 Stunden verabreicht werden.

Aufgrund des Potenzials von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Elosulfase alfa sollten die Patienten 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vimizim bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen, und für diese Patienten kann kein alternatives Behandlungsregime empfohlen werden. Es ist nicht bekannt, ob ältere Patienten anders reagieren als jüngere Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist die Gleiche wie bei Erwachsenen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten. Bei Verdünnung in 100 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 6 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 6 ml/h, bis eine maximale Rate von 36 ml/h erreicht ist.

Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder mehr sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten. Bei Verdünnung in 250 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 6 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 12 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 12 ml/h, bis eine maximale Rate von 72 ml/h erreicht ist.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen wurden in klinischen Studien berichtet. Deshalb muss bei der Anwendung von Elosulfase alfa eine entsprechende medizinische Versorgung direkt verfügbar sein. Wenn diese Reaktionen auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene medizinische Behandlung begonnen werden. Die aktuellen medizinischen Standards der Notfallversorgung müssen befolgt werden. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen erlebt haben, sollte eine erneute Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen (IR) waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien. IR können allergische Reaktionen umfassen. Die Patienten sollten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung von IR sollte auf dem Schweregrad der Reaktion beruhen und eine Verlangsamung oder zeitweilige Unterbrechung der Infusion und/oder die

Anwendung zusätzlicher Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroide beinhalten. Wenn schwere IR auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Die erneute Anwendung nach einer schweren Reaktion sollte mit Vorsicht und unter strenger Überwachung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks

In klinischen Studien wurde Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks (SCC) sowohl bei Patienten unter Vimizim als auch bei Patienten unter Placebo beobachtet. Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von SCC (einschließlich Rückenschmerzen, Paralyse der Extremitäten unterhalb der Höhe der Kompression, Urin- und Stuhlinkontinenz) überwacht werden und die entsprechende klinische Versorgung erhalten.

Salzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 8 mg Natrium pro Durchstechflasche, was 0,4 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht, und wird isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

Sorbitol (E420)

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Sorbitol pro Durchstechflasche, was 40 mg/kg entspricht. Patienten mit hereditärer Fructoseunverträglichkeit (HFI) darf dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden, sofern dies nicht unbedingt erforderlich ist.

Bei Säuglingen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kann eine hereditäre Fructoseunverträglichkeit (HFI) eventuell noch nicht diagnostiziert worden sein. Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten und intravenös verabreicht werden, können lebensbedrohlich sein. Der Nutzen der Behandlung für das Kind im Vergleich zu den damit in Zusammenhang stehenden Risiken muss vor der Behandlung vollständig beurteilt werden.

Bei jedem Patienten muss vor Verabreichung dieses Arzneimittels eine ausführliche Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome erfasst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Vimizim bei schwangeren Frauen.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft oder embryofötaler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Diese Studien sind jedoch nur von begrenzter Relevanz. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Vimizim während der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden, wenn es nicht eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Verfügbare Daten zur Fortpflanzung an Tieren haben die Ausscheidung von Elosulfase alfa in der Milch gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Elosulfase alfa in die Muttermilch beim Menschen ausgeschieden wird, es wird jedoch keine systemische Exposition über die Muttermilch erwartet. Wegen fehlender Daten beim Menschen sollte Vimizim nur bei stillenden Frauen angewendet werden, wenn angenommen wird, dass der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität

In prä-klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.3) wurde mit Elosulfase alfa keine Einschränkung der Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vimizim hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel wurde als mit Infusionen assoziierte Reaktion berichtet, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen am Tag der Infusion beeinflussen kann.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Elosulfase alfa-Dosen bis zu 4 mg/kg pro Woche erforscht. Im Anschluss an die Verabreichung höherer Dosen wurden keine spezifischen Anzeichen oder Symptome festgestellt. Es wurden keine Unterschiede des Sicherheitsprofils beobachtet. Zum Management von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von bis zu 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C gefolgt von 24 Stunden bei 23 °C – 27 °C während der Anwendung nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Vimizim ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Vimizim muss mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke mittels aseptischer Technik verdünnt werden. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Herstellung der Vimizim-Infusion

Aseptische Technik ist anzuwenden.

Vimizim muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen basiert auf dem Gewicht des einzelnen Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg pro kg.

1. *Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen auf Basis des Gewichts des einzelnen Patienten und die empfohlene Dosis von 2 mg/kg wird mit der folgenden Rechnung bestimmt:*
 - *Patientengewicht (kg) multipliziert mit 2 (mg/kg) = Patientendosis (mg)*
 - *Patientendosis (mg) dividiert durch 1 (mg/ml Konzentrat Vimizim) = Gesamtzahl der ml Vimizim*
 - *Gesamtmenge (ml) Vimizim dividiert durch 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl der Durchstechflaschen*
2. *Die berechnete Gesamtzahl der Durchstechflaschen wird auf die nächste ganze Durchstechflasche aufgerundet. Die richtige Anzahl an Durchstechflaschen wird aus dem Kühlschrank entnommen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht erhitzt oder in der Mikrowelle erwärmt werden. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.*
3. *Man nimmt einen Infusionsbeutel mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, der zur intravenösen Verabreichung geeignet ist. Das Gesamtvolumen der Infusion wird durch das Körpergewicht des Patienten bestimmt.*
 - *Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten.*
 - *Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten.*
4. *Vor dem Aufziehen des Vimizim aus der Durchstechflasche wird jede einzelne Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert. Da es sich um eine Proteinlösung handelt, kann es zu leichter Ausflockung (dünne lichtdurchlässige Fasern) kommen. Die Vimizim-Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos oder hellgelb sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder wenn sich Partikel in der Lösung befinden.*
5. *Ein Volumen der isotonischen Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, das dem zuzugebenden Volumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus dem Infusionsbeutel aufgezogen und entsorgt werden.*
6. *Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezogen, um übermäßiges Schütteln zu vermeiden.*
7. *Vimizim wird langsam und vorsichtig zugegeben, um Schütteln zu vermeiden.*
8. *Der Infusionsbeutel wird vorsichtig rotiert, um eine ausreichende Verteilung von Vimizim sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.*
9. *Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset verwendet werden, das mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem ausgestattet ist.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.11	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.15
II 4 Literatur	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Ansatz 1–3)	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MARS-Studie	Morquio A Registry Study
MorCAP	Morquio Clinical Assessment Program
MPS IVA	Mukopolysaccharidose vom Typ IVA
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio-A-Syndrom, MPS IVA) beschreibt der pU nachvollziehbar und plausibel. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation, wonach Elosulfase alfa zur Behandlung der MPS IVA bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen indiziert ist [1].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Elosulfase alfa die einzige krankheitsspezifische Behandlung ist, die für Patienten mit MPS IVA zugelassen ist und in klinischen Studien untersucht wurde.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in 3 Ansätzen, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind. Die Ausführungen zu Ansatz 1 beschränken sich auf die relevanten Schritte. Weitere Ausführungen zu Ansatz 1 wurden bereits in der Dossierbewertung zum Verfahren von Elosulfase alfa aus dem Jahr 2017 beschrieben [2]; teilweise greift der pU im laufenden Verfahren auf aktuellere Daten zurück.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Ansatz 1–3)

Schritt	Vorgehen des pU	Wert	Ergebnis (Personenzahl)
Ansatz 1 – Inzidenz und Lebenserwartung			
1	Durchschnittlichen Geburtenzahl pro Jahr in Deutschland (1993 bis 2023)	-	735 909
2	Inzidenzrate für MPS IVA pro 100 000 Geburten	0,38	-
3	durchschnittliche krankheitsspezifische Lebenserwartung	29,84 Jahre (SD: 12,72)	-
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Ansatz 1	88,98 %	74 (43–106)
Ansatz 2 – Risikostrukturausgleich (Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung)			
1	Anzahl der mit Elosulfase alfa behandelten Patientinnen und Patienten in der GKV in den Jahren 2019 bis 2022	-	38–56
2	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Ansatz 2 (Hochrechnung auf das Jahr 2024)	-	68
Ansatz 3 – Umsatzzahlen			
1	Umsatz im Jahr 2024	30 Millionen €	-
2	durchschnittlichen Arzneimittelkosten pro Jahr	415 864,80 (207 932,40– 623 797,20) €	-
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Ansatz 3	-	72 (48–144)
Zusammenführung von Ansatz 1–3			
1	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	-	71 (68–74)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			

Ansatz 1: Inzidenz und Lebenserwartung

Schritt 1: Durchschnittlichen Geburtenzahl in Deutschland (1993 bis 2023)

Der pU ermittelt eine durchschnittliche Anzahl an Geburten pro Jahr in Deutschland aus den Daten der Jahre 1993 bis 2023 mit einer Anzahl von 735 909 [3].

Schritt 2: Inzidenzrate pro 100 000 Geburten

Der pU entnimmt die Inzidenzrate in Deutschland (ermittelt als absolute Anzahl der von MPS IVA betroffenen 51 Patientinnen und Patienten, dividiert durch die absolute Anzahl an Geburten während des Beobachtungszeitraums, der von 1980 bis 1995 reichte) von 0,38 Fällen mit MPS IVA je 100 000 Geburten aus der Publikation von Böhner et al. (2005) [4]. Der pU weist darauf hin, dass bei einer aktuellen Recherche keine neueren Studien mit einer auf Deutschland übertragbaren Patientenpopulation und einem entsprechenden Versorgungskontext gefunden wurden.

Schritt 3: durchschnittliche krankheitsspezifische Lebenserwartung

Die Angaben zur Mortalität von Patientinnen und Patienten mit MPS IVA entnimmt der pU einem nicht veröffentlichten jährlichen Bericht zur MARS-Studie aus dem Jahr 2023 [5]. Die MARS-Studie (Morquio A Registry Study) ist eine multizentrische, multinationale Beobachtungsstudie für Patientinnen und Patienten mit der Diagnose MPS IVA, in der seit dem Jahr 2014 Daten zum Krankheitsverlauf (mit und ohne Behandlung mit Elosulfase alfa) gesammelt werden. In der Studie waren 18 Todesfälle bei 419 Patientinnen und Patienten bis zum Stichtag 13.02.2023 sowie ein durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt des Todes von 29,84 Jahren mit einer Standardabweichung (Standard Derivation [SD]) von 12,72 Jahren verzeichnet. Der pU gibt an, dass die Krankheit individuell sehr unterschiedlich verläuft und in Verbindung mit der Seltenheit der Erkrankung, Unsicherheiten bei der Lebenserwartung bestehen.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation für Ansatz 1

Anhand der Angaben aus den Schritten 1 bis 3 sowie auf Grundlage eines GKV-Anteils von 88,98 % [6] berechnet der pU durchschnittlich 74 sowie (mittels der SD der Lebenserwartung aus Schritt 3) eine Spanne von 43 bis 106 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Ansatz 1.

Um die Unsicherheitsspanne aus Ansatz 1 zu verringern zieht der pU 2 weitere Ansätze heran.

Ansatz 2: Risikostrukturausgleich

Schritt 1: Fallmeldungen beim Bundesamt für Soziale Sicherung (2019 bis 2022)

Der pU nimmt an, dass alle Patientinnen und Patienten mit MPS IVA in Deutschland mit Elosulfase alfa behandelt werden, da dies die einzige kausale zugelassene Therapieoption ist und der Wirkstoff bereits seit mehr als 10 Jahren in Deutschland verfügbar ist. Daher hat der pU beim Bundesamt für Soziale Sicherung die Anzahl der behandelten Patientinnen und Patienten mit Elosulfase alfa in der GKV abgefragt [7]. Diese werden im Rahmen des Risikostrukturausgleichs erhoben. Die gelieferten Angaben für die Jahre 2019 bis 2022 weisen einen kontinuierlichen Anstieg von 38 Betroffenen im Jahr 2019 bis 56 Betroffene im Jahr 2022 auf.

Schritt 2: Hochrechnung auf das Jahr 2024 (GKV-Zielpopulation für Ansatz 2)

Der pU schreibt die Angaben (mittels einer Trendanalyse) fort und berechnet für das Jahr 2024 auf diesem Weg 68 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Ansatz 2 [8].

Ansatz 3: Umsatzzahlen

Schritt 1: Umsatzzahlen (2024)

Im letzten Ansatz zieht der pU seine Umsatzzahlen heran, die seinen Angaben zufolge im Jahr 2024 über 30 Millionen € lagen und zur erneuten Nutzenbewertung von Elosulfase alfa nach § 35a Abs. 1 S. 12 SGB V geführt haben.

Schritt 2: durchschnittliche Arzneimittelkosten pro Jahr

Im 2. Schritt zieht der pU die durchschnittlichen jährlichen Arzneimittelkosten für Elosulfase alfa pro Patientin bzw. pro Patienten in Höhe von 415 864,80 € (207 932,40–623 797,20 €) heran. Die Spanne ergibt sich aus der Berücksichtigung der SD für das durchschnittliche Körpergewicht (24,5 kg; SD: 12,85). Nähere Angaben zum diesem Vorgehen können den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3 sowie der Tabelle 3 dieser Dossierbewertung entnommen werden.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation für Ansatz 3

Den Umsatz in Höhe von 30 Millionen € teilt der pU durch die durchschnittlichen Arzneimittelkosten pro Jahr für Elosulfase alfa pro Patientinnen oder Patienten und ermittelt auf diesem Weg durchschnittlich 72 sowie eine Spanne von 48 bis 144 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Ansatz 3.

Ableitung der GKV-Zielpopulation aus den Ansätzen 1 bis 3

Aus den Ansätzen 1 bis 3 leitet der pU eine GKV-Zielpopulation von durchschnittlich 71 sowie eine Unsicherheitsspanne von 68 bis 74 Patientinnen und Patienten ab. Die Unsicherheitsspanne setzt sich aus dem niedrigsten und höchsten Wert der 3 Ansätze zusammen.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch führen einige der vom pU herangezogenen Quellen bzw. Annahmen zu Unsicherheit, auf die er auch teilweise selbst hinweist. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu Ansatz 1, Schritt1

Die verwendete Erhebung zur Ermittlung der Inzidenz der MPS IVA in Deutschland endet vor 30 Jahren [4]. Mögliche Veränderungen der Inzidenz dieser Erkrankung in Deutschland seit dem Jahr 1995 wurden somit in Ansatz 1 nicht berücksichtigt.

Zu Ansatz 2

Auf Basis der gelieferten Angaben vom Bundesamt für Soziale Sicherung [7] ist die Hochrechnung des pU nachvollziehbar. Jedoch ist unklar, ob die Fallzahlen auch für die Jahre 2023 und 2024 in einem vergleichbaren Ausmaß angestiegen sind wie in den Jahren 2019 bis 2022.

Zu Ansatz 3

Der pU zieht einen Umsatz von exakt 30 Millionen € heran. Es ist unklar, ob und um welche Summe dieser Umsatz überschritten wurde. Da Elosulfase alfa für jedes Alter zugelassen ist und gewichtsabhängig dosiert wird, können die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patientinnen oder Patienten stark variieren (siehe Abschnitt II 2.2).

Gesamtbewertung

Um der Unsicherheit bei den Patientenzahlen Rechnung zu tragen, ist es empfehlenswert eine breitere Spanne auszuweisen. Der pU hat selbst jeweils eine Spanne in den Ansätzen 1 und 3 ausgewiesen. Die Spanne aus Ansatz 1 (43 bis 106 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) ist zu bevorzugen, da sie auf Daten beruht, die auf Basis einer epidemiologischen Studie erhoben wurden. Die Spanne aus Ansatz 2 (38 bis 56 Patientinnen und Patienten) ist mit der Spanne aus Ansatz 1 abgedeckt. Die Spanne aus Ansatz 3 weist aufgrund der dahinterliegenden Annahmen eine zu große Unsicherheit auf.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Der pU nutzt die 3 dargestellten Ansätze um die vergleichsweise breite Unsicherheitsspanne aus dem vorangegangenen Verfahren, die zu einem Beschluss von 20 bis 100 Patientinnen und Patienten im Jahr 2018 in der GKV-Zielpopulation führte [9], zu verringern. Dies ist auf der einen Seite nachvollziehbar, auf der anderen Seite beinhalten die neu dargestellten Ansätze 2 und 3 aufgrund der zugrundeliegenden Annahmen weitere Unsicherheiten. Die aktuell empfohlene breitere Spanne aus Ansatz 1 (43 bis 106 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) im Vergleich zur GKV-Zielpopulation des pU (68 bis 74 Patientinnen und Patienten), weicht von den Zahlen aus dem Verfahren im Jahr 2018 nach oben ab, insbesondere aufgrund der aktualisierten Angaben zur krankheitsspezifischen durchschnittlichen Lebenserwartung und deren Standardabweichung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erläutert, dass die Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten über die nächsten fünf Jahre nicht beziffert werden kann.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation¶

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Elosulfase alfa	Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA)	71 (68–74)	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch führen einige der vom pU herangezogenen Quellen bzw. Annahmen zu Unsicherheit. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, ist es empfehlenswert eine breitere Spanne auszuweisen. Die Spanne aus Ansatz 1 (43 bis 106 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) ist zu bevorzugen.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MPS IVA: Mukopolysaccharidose vom Typ IVA; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care

Der pU gibt an, dass für Best supportive Care die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu Best supportive Care in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

In der Fachinformation [1] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus, dies ist nachvollziehbar.

Elosulfase alfa wird laut Fachinformation 1-mal pro Woche verabreicht [1]. Der pU rundet die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf eine volle Anzahl (52 Behandlungen). Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungen pro Jahr (52,1 Behandlungen).

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Elosulfase alfa richtet sich nach dem Körpergewicht (2 mg/kg) [1]. Der pU legt für seine Berechnungen ein krankheitsspezifisches durchschnittliche Körpergewicht von 24,5 kg (SD: 12,85) fest. Diese Angabe lässt sich einer Publikation aus dem Jahr 2015 der Natural-History-Studie namens MorCAP (Morquio Clinical Assessment Program) entnehmen, die Patientinnen und Patienten mit 1 Jahr Nachbeobachtungszeit (n = 184) untersucht hat [10]. Publierte Auswertungen zur MARS-Studie aus dem Jahr 2022 weisen ein höheres indikationsspezifisches durchschnittliches Körpergewicht von 26,3 kg (SD: 13,1) für die Gruppe der mit Elosulfase alfa behandelten Patientinnen und Patienten auf (n = 323) [11]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Altersstrukturen der Gruppen in den beiden Publikationen unterschiedlich und die Angaben zu den Körpergewichten daher nur eingeschränkt vergleichbar sind.

Wie bereits in Absatz II 1.3.2 zu Ansatz 3 erwähnt, können die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patientinnen oder Patienten stark variieren, da Elosulfase alfa für jedes Alter zugelassen ist und gewichtsabhängig dosiert wird.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Elosulfase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind anhand der Fachinformation überwiegend nachvollziehbar [1]. Der pU ermittelt Kosten für Natriumchloridlösung zur Verdünnung der Infusion als auch für die Verabreichung der Infusion. Gemäß Fachinformation sollten die Patientinnen und Patienten vor Beginn der Infusion Antihistaminika erhalten. Dies berücksichtigt der pU nicht.

Zusätzlich veranschlagt der pU die Hilfstaxe gemäß Anlage 3 Teil 7 für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen in Höhe von 54,00 € pro Gabe. Da das entnommene Volumen des Konzentrats von Elosulfase alfa direkt in den Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung gegeben werden kann, entfallen die Kosten für die Herstellung [12].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Elosulfase alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 419 888,30 € (211 955,90 bis 627 820,70 €). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Elosulfase alfa sind plausibel auf Basis der Annahmen des pU (gerundete Anzahl an Behandlungstagen und der herangezogenen durchschnittlichen krankheitsspezifischen Körpergewichte von 24,5 kg [SD 12,85 kg] [10]). Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patientinnen oder Patienten können stark variieren, da Elosulfase alfa für jedes Alter zugelassen ist und gewichtsabhängig dosiert wird.

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nicht anzusetzen.

Für Best supportive Care gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Elosulfase alfa	Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA)	415 864,80 (207 932,40–623 797,20)	1215,50	2808,00	419 888,30 (211 955,90 – 627 820,70)	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Elosulfase alfa sind auf Basis der gerundeten Anzahl an Behandlungstagen und der herangezogenen krankheitsspezifischen Körpergewichte plausibel. Sie können jedoch stark variieren, da Elosulfase alfa für jedes Alter zugelassen ist und gewichtsabhängig dosiert wird. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind nicht anzusetzen. ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Best supportive Care	Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA)	Keine Angabe				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für Best supportive Care auch bei Anwendung der zu bewertenden Therapie anfallen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MPS IVA: Mukopolysaccharidose vom Typ IVA; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass aufgrund der mangelnden therapeutischen Alternativen, der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen Morbidität die überwiegende Mehrheit der diagnostizierten Patientinnen und Patienten diese Therapieoption nutzen werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Biomarin. Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2018 [Zugriff: 13.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elosulfase alfa (Mukopolysaccharidose vom Typ IVA) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g17-08_elosulfase-alfa_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag - Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 1950 - 2023. 2025.
4. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inher Metab Dis 2005; 28(6): 1011-1017. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0112-z>.
5. BioMarin Pharmaceutical. MARS Annual Report 2023. 2023.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023. 2025.
7. Bundesamt für Soziale Sicherung. Besetzungszahlen für die DxG0141 "Mukopolysaccharidose Typ IV (Morbus Morquio Typ A) mit ERT" - 2019 bis 2022. 2025.
8. BioMarin. Zusatzanalysen Modul 3. 2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Elosulfase alfa: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2085/2017-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Elosulfase-alfa_D-320.pdf.
10. Harmatz PR, Mengel KE, Giugliani R et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. Mol Genet Metab 2015; 114(2): 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.015>.
11. Mitchell JJ, Burton BK, Bober MB et al. Findings from the Morquio A Registry Study (MARS) after 6 years: Long-term outcomes of MPS IVA patients treated with elosulfase alfa. Mol Genet Metab 2022; 137(1-2): 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.08.007>.

12. BioMarin. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Angehörige der Heilberufe [online]. 2023 [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/a-f/elosulfase_alfa-vimizim-aerzte.pdf?__blob=publicationFile.