

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elosulfase alfa (Vimizim[®])

BioMarin Europe Limited

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht Mukopolysaccharidosen und jeweils zugrundeliegende Ursache [5-7]	14
Tabelle 3-2: Gehstrecken im 6-Minuten-Gehtest [10]	18
Tabelle 3-3: Anteil der erwachsenen Patienten mit Schmerzen, Schmerzmittelgebrauch und Anzahl der schmerzhaften Körperteile entsprechend der Mobilität/Rollstuhlbenutzung [28]	30
Tabelle 3-4: Symptombasierte Interventionen für MPS Erkrankungen [7]	35
Tabelle 3-5: Inzidenz von MPS IVA nach Ländern / Regionen	38
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV Patienten mit MPS IVA.....	44
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	70
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Lebensalter bei Krankheitsbeginn/bei Diagnosestellung [11].....	17
Abbildung 3-2: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtest bei unbehandelten MPS IVA-Patienten (rot) und gesunden Vergleichspersonen (blau) [10, 25].....	18
Abbildung 3-3: Verengte Bronchien bei Patienten mit MPS IVA [14]	20
Abbildung 3-4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen und Kindern in Abhängigkeit der Rollstuhlbenutzung [28]	21
Abbildung 3-5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Abhängigkeit des Beschäftigungsstatus bei Patienten mit MPS IVA [28]	22
Abbildung 3-6: Einfluss der Rollstuhlnutzung (Mobilitätslevel) auf die durchschnittliche Dauer der Pflegezeit pro Tag an Wochenenden und unter der Woche bei erwachsenen MPSIVA-Patienten.....	23
Abbildung 3-7: Typische Skelettmanifestationen eines MPS IV A-Patienten [14] 3-jähriger Patient mit typischen Knochendeformitäten: Kleinwuchs, X-Beine, Kielbrust, Kyphoskoliose, prominenter Stirn und abnormem Gangbild.....	24
Abbildung 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung der MPS IV A-Patienten [10].....	26
Abbildung 3-9: Altersverteilung der MPS IV A –Population [11]	26
Abbildung 3-10: Wachstumskurven weiblicher Patienten [10]	27
Abbildung 3-11: Wachstumskurven männlicher Patienten [10]	28
Abbildung 3-12: Häufigkeit ausgewählter chirurgischer Eingriffe [10]	29
Abbildung 3-13: Demographische- und Baselinecharakteristika der MPS IVA Patienten aus der MorCAP Studie [2]	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATS	American Thoracic Society
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FEV ₁	Exspiratorische Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
MOR-004	Biomarin: Pivotale Phase III Zulassungsstudie
MOR-005	Biomarin: Extensionsstudie von MOR-004
MorCAP	Morquio A Clinical Assessment Program
MPP	Matched per protocol
MPS	Mucopolysaccharidose
MPS HAQ	Mucopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire
MPS IVA	Mucopolysaccharidose IVA, Morquio A Syndrom
MVV	maximale willkürliche Ventilation
OTC	Over the counter
QW	Pro Woche
SD	Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzbuch V

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf den Wirkstoff Elosulfase alfa mit dem Handelsnamen Vimizim® zur Behandlung von Patienten mit Mukopolysaccharidose IVA, einer autosomal rezessivvererbten lysosomalen Speicherkrankheit.

Das Anwendungsgebiet ist in der Fachinformation wie folgt beschrieben: „Vimizim ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert“ [1].

Elosulfase alfa hat seitens der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 2009 die Anerkennung als Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden erhalten [2]. Der Orphan Drug Status wurde im April 2014 durch das zuständige Komitee der EMA bestätigt [3].

Die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an ein Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs) unterscheiden sich im Vergleich zu anderen neuen Arzneimitteln dahingehend, dass gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V der Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt gilt. Dies hat zur Konsequenz, dass keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden müssen [4]. Dementsprechend entfällt die Nachweispflicht gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [5]. Gemäß § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung muss allerdings das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachgewiesen werden, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht [5]. Ein Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erforderlich. Vielmehr erfolgt für Arzneimittel für seltene Leiden die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der in den für die Zulassung relevanten Studien angewendeten Vergleichstherapie („Kontrollarm“) [6].

Zur Behandlung von Patienten mit MPS IVA existiert neben Elosulfase alfa keine zugelassene kausale Therapie. Unterstützende medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der schwerwiegenden Krankheitssymptome, die mit MPS IVA verbunden sind, werden regelmäßig eingesetzt. Dabei handelt es sich um chirurgische Interventionen, die Behandlung von respiratorischen und kardiologischen Komplikationen, antiinfektiöse Therapien, Schmerztherapie, sowie den Einsatz von Heil- und Hilfsmitteln (bspw. Gehhilfen und Rollstühle) zur Unterstützung der Ausdauer und Mobilität bis hin zu palliativen Maßnahmen im Endstadium der Erkrankung. Die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa stellt eine gänzlich neue Behandlungsoption für Patienten mit MPS IVA dar, die darauf ausgelegt ist, den bei den betroffenen Patienten bestehenden ursächlichen Enzymmangel zu substituieren und die Krankheitsprogression durch Katabolisierung von Keratansulfat in den Gewebezellen zu mindern. Versuche, MPS IVA im Rahmen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation

(HSCT) oder einer Knochenmarktransplantation zu behandeln, beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen und haben keine Verbesserung der biochemischen oder klinischen Krankheitsmanifestation gezeigt [7-9]

Elosulfase alfa wurde am 28. April 2014 seitens der EMA zugelassen und wurde am 1. Juni 2014 erstmalig in den deutschen Markt eingeführt. Am 20. November 2014 beschloss der G-BA über den Zusatznutzen von Elosulfase alfa und kam zu dem Schluss, dass ein „geringer Nutzen“ vorliegt [10, 11]. Grundlage der frühen Nutzenbewertung in 2014 war die 24 Wochen dauernde, doppelblinde, placebokontrollierte Studie MOR-004 [10, 11].

Der G-BA erkannte einen Zusatznutzen für die Patienten im Endpunkt 6-Minuten-Gehtest. Wegen der kurzen Studiendauer im Vergleich zur Langzeitprogression der Erkrankung, wegen des Fehlens von Angaben über die klinische Relevanz und in Anbetracht der weiten Streuung der Ergebnisse wurde der Nutzen als gering bewertet.

Die kurze Studiendauer (24 Wochen) führte zu keinen schlüssigen Ergebnissen bei den Endpunkten 3-Minuten-Treppen-Test, respiratorische Funktion (expiratorischen Einsekundenkapazität [FEV₁], forcierte Vitalkapazität [FVC] und maximale willkürliche Ventilation [MVV]), MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) und Anthropometrie (Größe, Gewicht, Wachstumsrate usw.). Da sich diese Daten erst im Verlauf einer längeren Zeitspanne ändern, können sie innerhalb einer 24wöchigen Studiendauer nicht vollständig ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Studie MOR-004 für diese Endpunkte zeigen einen numerischen Vorteil von Elosulfase alfa 2 mg/kg/Woche gegenüber Placebo. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren aber nicht statistisch signifikant. Aus den Endpunkten für die patientenrelevanten Parameter „respiratorische Funktion“ und „Belastbarkeit“ konnte daher keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Auch im Hinblick auf Sicherheit ist die Aussagekraft der Studie nach Auffassung des G-BA wegen der kurzen Studiendauer eingeschränkt. Allerdings gab es bei der Behandlung mit Elosulfase alfa signifikante Unterschiede gegenüber Placebo in Bezug auf schwerwiegende Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen.

Zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung war die Extensionsstudie MOR-005 noch nicht abgeschlossen und es lagen lediglich Daten für die Hälfte der Patienten der ITT-Population vor. Daher konnten die Ergebnisse der Studie MOR-005 nicht bewertet werden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Morbidität und Sicherheit bewertete der G-BA die Behandlung mit Elosulfase alfa als eine bisher nicht erreichte moderate (und nicht nur geringfügige) Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Die Langzeitergebnisse der Studie MOR-005 liegen jetzt vor und liefern einen weiteren Beweis dafür, dass Elosulfase alfa eine sichere und wirksame Langzeittherapie von MPS IVA ermöglicht. Da die meisten Symptome bei MPS IVA-Patienten erst nach einem längeren Zeitraum in Erscheinung treten, ist zum Nachweis klinisch bedeutsamer Veränderungen in Bezug auf Morbidität und Sicherheit eine Studiendauer > 24 Wochen erforderlich. Daher

schließen die mit Elosulfase alfa in einem Zeitraum von 120 Wochen erzielten Ergebnisse eine wichtige Beweislücke und liefern statistisch signifikante und klinisch relevante Informationen über Endpunkte (z. B. respiratorische Funktion und Sicherheit). Dies ist unbedingt erforderlich, da die wichtigste bei der frühen Nutzenbewertung vorgebrachte Einschränkung die kurze Dauer der Studie MOR-004 war, die zu keinen schlüssigen Ergebnissen bei patientenrelevanten Endpunkten führte.

Gemäß dem 5. Kapitel § 14, Abs. 1 Verfo kann der pharmazeutische Unternehmer frühestens 1 Jahr nach Veröffentlichung des Beschlusses nach § 20 eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn er die Erforderlichkeit aufgrund neuer Erkenntnisse nachweist [5].

Der G-BA hat mit seinem Schreiben vom 15. Juni 2017 bestätigt, dass eine Neubewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie MOR-005 durchgeführt wird und hat dem Antrag von Biomarin stattgegeben [12].

In der Studie MOR-005 wurden alle Patienten eingeschlossen, die zuvor die Studie MOR-004 beendet haben. Einschlusskriterien der Studie MOR-004 waren ein Mindestalter von 5 Jahren, die bestätigte klinische Diagnose MPS IVA, die Zustimmung zu der Teilnahme an der Studie, Mindestvoraussetzungen für den 3-Minuten-Treppentest sowie der Ausschluss von Schwangerschaften während der Studienlaufzeit [13].

Da die Studie MOR-005 nicht placebokontrolliert war, wurden die Ergebnisse mit den Resultaten einer vergleichbaren Kohorte von Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf aus der Studie Morquio A Clinical Assessment Program (MorCAP, MOR-001) verglichen. Die Studie MorCAP, auch als MOR-001-Studie bekannt, ist eine multizentrische, multinationale Querschnittsstudie, die später zu einer Longitudinalstudie abgeändert wurde. In diese Studie wurden Patienten mit einer bestätigten Diagnose von MPS IVA aufgenommen.

Vergleiche längerfristiger Wirksamkeitsdaten mit MorCAP können nur angestellt werden, wenn Baselinemerkmale, Studiendauer und ausgewertete Endpunkte vergleichbar sind. Zum Vergleich der Ergebnisse der Patienten aus Studie MOR-005, die durchgehend mit der zugelassenen Dosis von Elosulfase alfa 2.0 mg/kg pro Woche (QW) behandelt wurden (Intention to treat [ITT] QW-QW Population) mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung fand daher ein Matching mit den Patienten der Studie MorCAP statt. Um einen Vergleich mit den Ergebnissen der Studie MOR-005 (Matched per protocol [MPP] QW-QW-Population) zu ermöglichen und um Verzerrungsfaktoren zu reduzieren, fanden Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen unterzogen und/oder deren Compliance < 80 % war, bei der Analyse dieser Ergebnisse keine Berücksichtigung.

Für die Analyse des Ausmaßes des Zusatznutzens wird daher ein historischer Vergleich der zugelassenen Dosierung von Elosulfase alfa 2 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung unter „best supportive care“ herangezogen. Zusätzlich wird ein Vergleich auf Basis einer Population herangezogen, die eine hohe

Compliance mit Elosulfase alfa zeigte und die Therapie nicht aufgrund chirurgischer Eingriffe unterbrechen musste.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für die frühe Nutzenbewertung von Elosulfase alfa im Jahr 2014 wurde ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 8. November 2013 geführt gemäß der Beratungsanforderung 2013-B-093 des pharmazeutischen Unternehmers.

Hier wurde abgestimmt, dass als Vergleichstherapie die Behandlung mit „best supportive care“ akzeptiert wird [14].

Es existiert keine zugelassene Vergleichstherapie im eigentlichen Sinne für die Behandlung von MPS IVA Patienten.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die erneute Nutzenbewertung von Elosulfase alfa hat kein Beratungsgespräch mit dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden. Der G-BA hat jedoch mit seinem Schreiben vom 15. Juni 2017 bestätigt, dass eine Neubewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie MOR-005 durchgeführt wird und hat dem Antrag von Biomarin stattgegeben [12].

Zur Behandlung von Patienten mit MPS IVA existiert außer Elosulfase alfa keine zugelassene kausale Therapie. Unterstützende medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der schwerwiegenden Krankheitssymptome, die mit MPS IVA verbunden sind, werden regelmäßig eingesetzt. Dabei handelt es sich um chirurgische Interventionen, die Behandlung von respiratorischen und kardiologischen Komplikationen, antiinfektiöse

Therapien, Schmerztherapie, sowie den Einsatz von Heil- und Hilfsmitteln (bspw. Gehhilfen und Rollstühle) zur Unterstützung der Ausdauer und Mobilität bis hin zu palliativen Maßnahmen im Endstadium der Erkrankung. Die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa stellt eine gänzlich neue Behandlungsoption für Patienten mit MPS IVA dar, die darauf ausgelegt ist, den bei den betroffenen Patienten bestehenden ursächlichen Enzymmangel zu substituieren und die Krankheitsprogression durch Katabolisierung von Keratansulfat in den Gewebezellen zu mindern. Versuche, MPS IVA im Rahmen einer HSCT oder einer Knochenmarktransplantation zu behandeln, beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen und haben keine Verbesserung der biochemischen oder klinischen Krankheitsmanifestation gezeigt [7-9]

Für die Analyse des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wird daher ein historischer Vergleich gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung unter „best supportive care“ herangezogen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer Recherche und Synopse der Evidenz, aus veröffentlichten Unterlagen der EMA sowie Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioMarin. Fachinformation - Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016. *Data on file*.

2. European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome). 2009. Zuletzt aktualisiert: 2009/09/11/. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC50005877.pdf . Aufgerufen am: 17.07.2017.

3. European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation March 2014 meeting - WC500163266.pdf. 2014. Zuletzt aktualisiert: 2014/03/14/. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2014/03/WC500163266.pdf . Aufgerufen am: 17.07.2017.

4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477. 2014. Zuletzt aktualisiert: 2014/03/27/. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf . Aufgerufen am: 17.07.2017.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2017. Zuletzt aktualisiert: 20.04.2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf . Aufgerufen am: 08.08.2017.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Fragen und Antworten. 2017. Zuletzt aktualisiert: 02.01.2017. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/fragen/#abschnitt-4> . Aufgerufen am: 17.07.2017.

7. Algahim; Mohamed, F.; Almassi, G.; Hossein. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. Ther Clin Risk Manag. 2013;9:45-53.

8. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Vimizim. 2014. *Data on file*.

9. Giugliani, Roberto, Federhen, Andressa, Rojas, Maria Verônica Muñoz, Vieira, Taiane, Artigalás, Osvaldo, Pinto, Louise Lapagesse, Azevedo, Ana Cecília, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. Genet. Mol. Biol. 2010;33(4):589-604.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elosulfase alfa. 2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/120/> . Aufgerufen am: 22.02.2017.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elosulfase alfa. 2014. Zuletzt aktualisiert: 22.02.2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3008/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_TrG.pdf . Aufgerufen am: 17.07.2017.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach §35a Abs. 5 SGB V. 2017. *Data on file*.

13. Clinicaltrials.gov. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). 2014. Zuletzt aktualisiert: 06.06.2014. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01275066?term=BMN+110&rank=2> . Aufgerufen am: 09.08.2017.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-093, Elasulfase alfa zur Behandlung von Patienten mit Mucopolysaccharidose IVA. 2014. *Data on file*.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

MPS IVA ist eine seltene, progressive, angeborene lysosomale Speicherkrankheit, die zur Gruppe der Mukopolysaccharidosen gehört und erstmals 1929 von Luis Morquio sowie Frederik Brailsford beschrieben wurde. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, die auf einem Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase beruht, das verantwortlich ist für den Abbau körpereigener Glykosaminoglykane wie Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat [1] [2]. Durch den Mangel an N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase fallen Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat übermäßig an und werden in verschiedenen Organen und Geweben abgelagert. Diese Akkumulation verursacht ein breites Spektrum an chronischen Symptomen, die eine verringerte körperliche Funktionalität und Mobilität, eingeschränkte Ausdauer und verminderte Lebensqualität nach sich ziehen [3]. Als Folge der körperlichen Einschränkungen, ist die Lebenserwartung erheblich reduziert [16]. So liegt die durchschnittliche Lebenserwartung von MPS IVA Patienten bei 25 Jahren. Die Belastung durch medikamentöse und operative Maßnahmen ist außerordentlich hoch. MPS IVA ist meist

mit schweren körperlichen Behinderungen und einer deutlich verkürzten Lebenserwartung verbunden. Da das Gehirn nicht direkt betroffen ist, entwickeln und behalten die Patienten eine normale Intelligenz.

Vor der Zulassung von Elosulfase alfa stand keine kurative Therapie zur Verfügung [4]. Seit der Zulassung gilt Elosulfase alfa als Standardtherapie in der MPS IVA und wird von aktuellen Leitlinien empfohlen [102].

MPS IVA zählt zu einer Gruppe von insgesamt 7 lysosomalen Speichererkrankungen, deren gemeinsames Merkmal in einer Störung im Abbau der Mukopolysaccharide besteht. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Mukopolysaccharidosen und deren zugrundeliegenden Ursachen.

Tabelle 3-1: Übersicht Mukopolysaccharidosen und jeweils zugrundeliegende Ursache [5-7]

Bezeichnung	Enzymdefekt
MPS I: Hurler Syndrom (MPS IH), Scheie-Syndrom (MPS-IS) oder Hurler-Scheie-Phänotyp (MPS I H/S)	A-Iduronidase
MPS II oder Hunter Syndrom	Iduronat-Sulfatase
MPS III oder Sanfilippo Syndrom A-D	Sulfamidase, N-Acetyl-Alpha-Glukosaminidase, N-Acetyl-Transferase oder N-Acetylglukosamin-6-Sulfatase
MPS IVa oder Morquio Syndrom	Galaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase
MPS IVb oder Morquio Syndrom	Beta-Galaktosidase
MPS VI oder Maroteaux-Lamy-Syndrom	Arylsulfatase B
MPS VII oder Sly Syndrom	Beta-Glukoronidase
MPS IX	Hyaluronidase-1

Ursachen, Verlauf und Prognose

Bei MPS IVA handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Das verantwortliche Gen wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 16, Subregion 24.3, lokalisiert. Analysen der Mutationen des entsprechenden Gens zeigten eine große Variabilität; bislang wurden 175 einzelne Mutationen des N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase-Gens gefunden [8]. Die Heterogenität der Mutationen ist verantwortlich für die ausgeprägte klinische Variabilität der Erkrankung. Die nicht abgebauten Glykosaminoglykane häufen sich in Lysosomen an und stören die zelluläre Funktion [9]. Dabei sind zahlreiche Organsysteme betroffen. Aktuelle Daten belegen, dass sich bei Nichtbehandlung signifikante Einschränkungen vor allem in der respiratorischen und kardialen Funktion, der Ausdauer und Mobilität sowie der Lebenserwartung zeigen [10, 16]. Unter Behandlung mit Elosulfase alfa zeigt sich hingegen eine deutliche Verbesserung der Ausdauer, respiratorischen Funktion und der Lebensqualität (siehe

Modul 4) [56, 57, 58, 103]. Die meisten Patienten werden bereits in den ersten Lebensjahren diagnostiziert [11].

Die Krankheit manifestiert sich sehr heterogen und betrifft unterschiedliche Organsysteme, so dass frühzeitig verschiedene Interventionen notwendig werden [11]. Bei MPS IVA führt die Anhäufung von Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat in unbehandeltem Zustand in multiplen Organen und Geweben progressiv zu signifikanter multisystemischer Morbidität und Mortalität. Hervorzuheben sind respiratorische Restriktion und Obstruktion, kardiovaskuläre Erkrankungen und muskuloskelettale Fehlbildungen einschließlich Kleinwuchs und Skelettdysplasien mit Knochendeformationen als häufigstem initialen Symptom. Zusätzlich haben die Patienten ein erhöhtes Risiko, aufgrund der Skelettanomalien spinale Komplikationen zu entwickeln [12]. Weitere betroffene Organsysteme umfassen das visuelle und auditive System und den Verdauungstrakt. Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Organe führt MPS IVA unbehandelt zu einer signifikanten Einschränkung der Mobilität und Lebensqualität, da viele der Patienten frühzeitig gehbehindert sind und Schwierigkeiten in der Verrichtung alltäglicher Handlungen haben. Gehirn und Rückenmark scheinen nicht direkt betroffen, so dass eine normale Intelligenz erhalten bleibt. Die Patienten können eine hohe schulische und berufliche Qualifikation erreichen. Die Berufstätigkeit wird erst aufgrund der körperlichen Behinderungen zunehmend schwieriger auszuüben.

Bevor die Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa für MPS IVA verfügbar war, zielte die Therapie hauptsächlich auf eine symptomatische Behandlung ab, um Schmerzen, Infektionen und respiratorische Erkrankungen zu bewältigen, sowie auf korrigierende orthopädische Eingriffe [13, 10, 14]. Die Patienten benötigen daher eine multidisziplinäre Versorgung, die Allgemeinmedizin, orthopädische Chirurgie, Pulmologie, Kardiologie und Anästhesiologie umfasst [13]. Die prophylaktische Versorgung von Spinalstenosen und –instabilitäten seit Anfang der 1990-er Jahre brachte erhebliche Fortschritte im Management der Erkrankung und scheint sich positiv auf die Lebenserwartung der Patienten auszuwirken [15]. Eine krankheitsspezifische Therapie von MPS IVA existierte vor Zulassung von Elosulfase alfa nicht [4]. Seit der Zulassung gilt Elosulfase alfa als Standardtherapie in der MPS IVA und wird von aktuellen Leitlinien empfohlen [102].

Mortalität

Die Lebensspanne von MPS IVA-Patienten ist gegenüber Gesunden insgesamt deutlich reduziert; die Mehrzahl der Patienten verstirbt im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt, weniger als 5% der Patienten leben länger als 40 Jahre [10, 11]. Daten aus Taiwan zeigen eine Lebenserwartung von durchschnittlich nur 17,2 Jahren (Standardabweichung [SD] $\pm 7,7$) [16]. Eine aktuelle Untersuchung der Mortalität von MPS IVA-Patienten über die letzten 10 Jahren in Großbritannien ergab eine durchschnittliche Lebenserwartung von 25,30 Jahren (SD $\pm 17,43$). Dabei stellte bei fast zwei Dritteln der Patienten (63%) respiratorisches Versagen die Haupttodesursache dar. Andere Todesursachen waren Herzversagen (11%), posttraumatisches Organversagen (11%), operationsbedingte Komplikationen (11%) und Myokardinfarkt (4%). Die Daten zeigen einen Anstieg der Lebenserwartung auf 31 Jahre seit dem Jahr 2000, was

möglicher Weise auf Fortschritte in der Spinalchirurgie, insbesondere der Spinalfusion und Dekompressionschirurgie zurückzuführen ist [15].

Diagnose

Diagnosehinweise ergeben sich aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Röntgenuntersuchung des Skeletts, ophthalmologischen Untersuchungen und der Analyse des Urins auf Glykosaminoglykane [17]. Die Diagnosestellung kann anspruchsvoll sein und erfordert die Übereinstimmung klinischer, radiologischer und laborchemischer Ergebnisse. Aufgrund der großen Schwankungen und Feinheiten radiologischer Befunde wird die Untersuchung mehrerer Körperregionen empfohlen. Das Screening auf Glykosaminoglykane im Urin ist bei MPS IVA-Patienten problematisch, weshalb sich bei klinischem Verdacht eine Messung der N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase-Enzymaktivität in Leukozyten oder kultivierten dermalen Fibroblasten anschließen sollte. Zusätzlich kann eine molekulare genetische Testung zur Diagnosesicherung bei einigen Patienten eingesetzt werden [8].

Differentialdiagnostisch sind die Mukopolysaccharidose IVB (MPS IVB), andere Mukopolysaccharidosen (z.B. Mukopolysaccharidose I und II), Spondyloepiphyseale Dysplasie und Morbus Perthes auszuschließen. Falls die krankheitsverursachenden Mutationen in der Familie identifiziert wurden, ist eine pränatale Diagnostik für Risikoschwangere möglich durch Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Analyse fetaler Zellen, die entweder durch Amniozentese in der 15.-18. Schwangerschaftswoche oder Chorionzottenbiopsie während der zehnten bis zwölften Schwangerschaftswoche gewonnen werden. Eine genetische Präimplantationsdiagnostik kann ebenfalls eine Option für Familien sein, bei denen die krankheitsverursachenden Mutationen in beiden Eltern identifiziert wurden. Da die Erkrankung autosomal rezessiv vererbt wird, hat bei Konzeption jedes Geschwisterkind eines erkrankten Kindes ein 25%iges Erkrankungsrisiko und ein 50%iges Risiko, asymptomatischer Merkmalsträger zu sein [17].

Natürlicher Verlauf

Betroffene Kinder zeigen keine besonderen klinischen Zeichen bei Geburt. Die Erkrankung macht sich üblicherweise zwischen einem Alter von ein bis drei Jahren bemerkbar. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 2,1 Jahren. 32% der Patienten zeigen Initialsymptome im 1. Lebensjahr, 40,4% im Alter von 1 bis 3 Jahren, 17,9% zwischen 3 und 5 Jahren und 9,4% in den Jahren danach. 9% der Patienten werden innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert, 34% im Alter von 1 bis 3 Jahren, 33% im Alter von 3 bis 5 Jahren, 16% im Alter von 5 bis 10 Jahren und 8 % danach. Im Schnitt dauert es von Beginn der Symptome bis zur Diagnose ca. 2 Jahre [11] (siehe auch Abbildung 3-1).

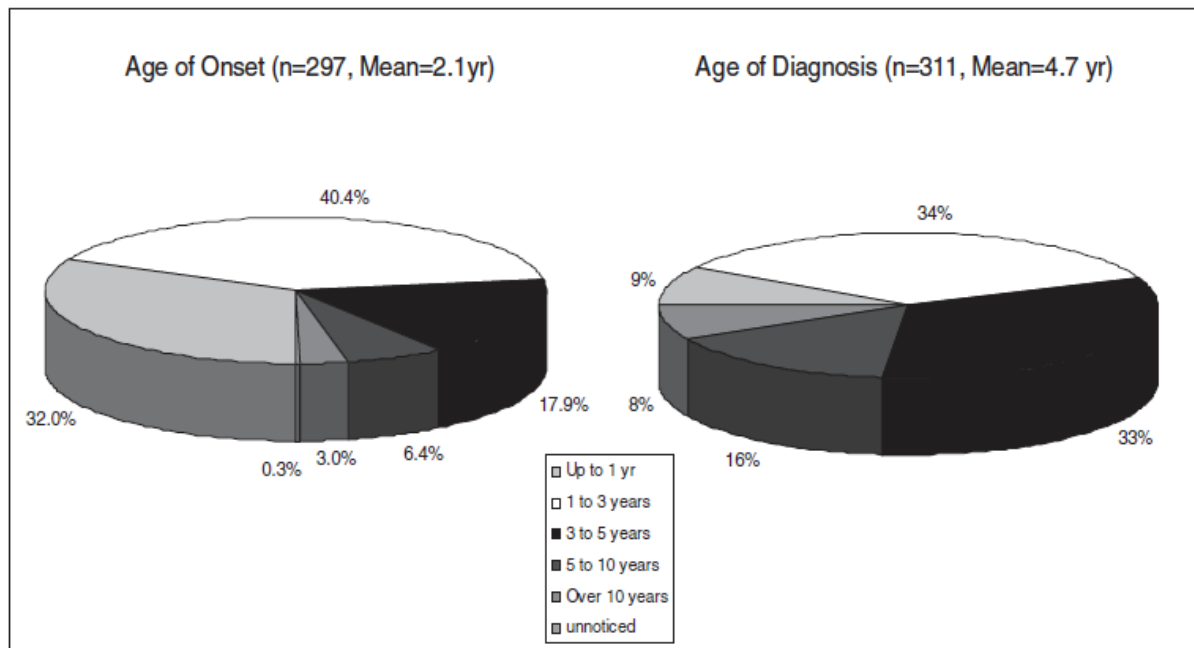


Abbildung 3-1: Lebensalter bei Krankheitsbeginn/bei Diagnosestellung [11]

Die häufigsten Initialsymptome sind Knochendeformitäten (Genu valgum, Kyphoskoliose, Kielbrust), geringe Körpergröße und Gangauffälligkeiten. Das Wachstum reduziert sich bei den meisten Patienten im Alter von 18 Monaten und kommt mit 7-8 Jahren zum Stillstand [11].

Körperliche Ausdauer

Messungen der Ausdauer sind ein wichtiger Indikator für funktionale Einschränkungen bei Patienten mit progressiven Erkrankungen. Beeinträchtigungen der körperlichen Ausdauer lassen sich im 6-Minuten-Gehtest und im 3-Minuten-Treppentest quantifizieren [18, 10, 19-24] und sind nicht nur für MPS Erkrankungen gut belegt. Der 6-Minuten-Gehtest und der 3-Minuten-Treppentest zeigen Beeinträchtigungen der MPS-IVA-Patienten über alle Altersgruppen hinweg [10].

Die durchschnittliche Gehstrecke der untersuchten Patienten im 6-Minuten-Gehtest beträgt 212,6 m (SD $\pm$ 152,2) und ist signifikant reduziert im Vergleich zur unteren durchschnittlichen Gehstrecke von 470-664 m bei gesunden 4-16-jährigen und 500-580 m bei gesunden Erwachsenen [10]. Eine altersgruppierte Darstellung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest findet sich in Tabelle 3-2 sowie in Abbildung 3-2.

Tabelle 3-2: Gehstrecken im 6-Minuten-Gehtest [10]

6-Minuten-Gehtest	0-4 Jahre	5-11 Jahre	12-18 Jahre	>18 Jahre
Durchschnittliche Strecke in m (SD) bei MPS IVA-Patienten	251,6 (± 121,5)	232,5 (± 140,1)	181,2 (± 177,3)	193,1 (± 148,5)
Durchschnittliche Strecke in m (SD) bei Gesunden [25]	470-667 m			500-580 m
SD: Standardabweichung				

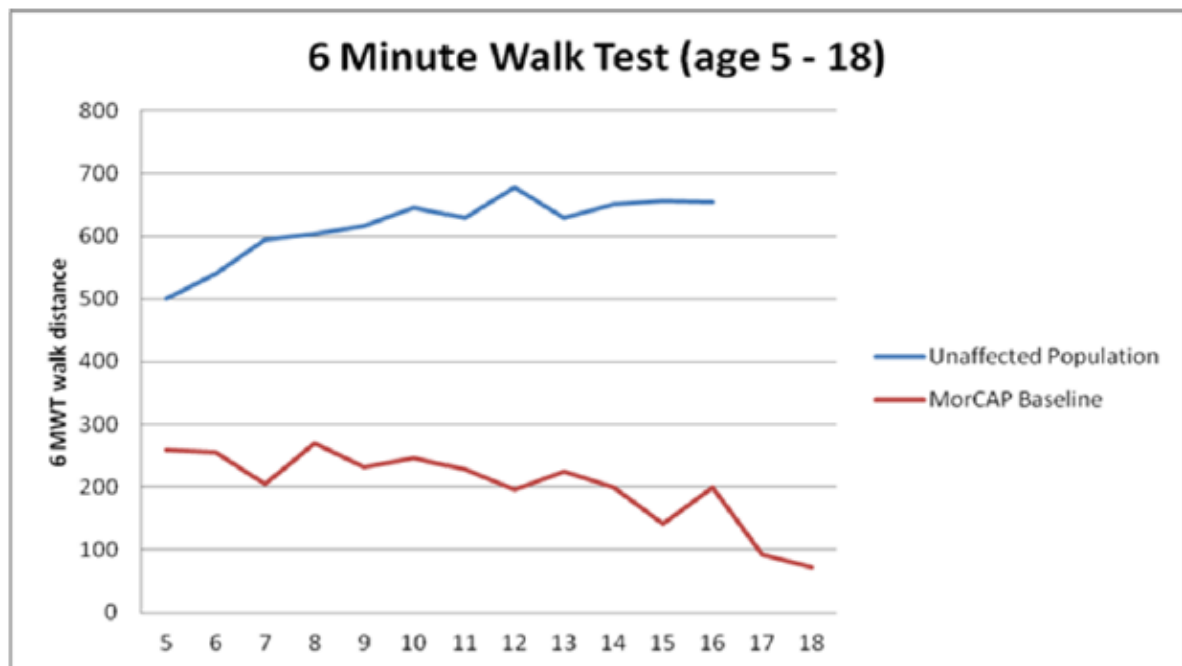


Abbildung 3-2: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtest bei unbehandelten MPS IVA-Patienten (rot) und gesunden Vergleichspersonen (blau) [10, 25]

Ausdauer Tests gelten als bedeutender, klinisch relevanter Indikator funktionaler Einschränkungen bei chronischen Erkrankungen, die durch fortschreitende Behinderung mit Beeinträchtigung des Bewegungsapparates, der Muskulatur und des kardiorespiratorischen Systems charakterisiert sind [10, 21]. Die Ergebnisse der MorCAP- Studie werden durch Daten eines internationalen Patientenregisters bestätigt, nach dem 46% der Patienten in der Lage sind, 200 m oder weniger zu gehen, 13,2% zwischen 200 und 400 m, 14,1% zwischen 400 und 800

m, und nur 10% mehr als 800 m. Nahezu 20% (19%) der Patienten benötigen eine Gehhilfe, 31,3% benötigten einen Rollstuhl (mittleres Alter bei Beginn: 14,2±11,1 Jahre) und 1,8% der Patienten sind bettlägerig. Insgesamt berichteten 59,5% der Patienten über einen abnormalen Gang [11].

MPS IVA-Patienten zeigen unabhängig von der Altersgruppe Einschränkungen der Ausdauer im 6-Minuten-Gehtest und 3-Minuten-Treppentest. Ca. 40-60% der Patienten sind noch in der Lage, übliche Alltagsaktivitäten selbständig auszuüben. Auch die EMA stuft die funktionale Mobilität als den bedeutendsten Endpunkt bei Patienten mit Muskelatrophie vom Typ Duchenne und Becker ein. Beides sind muskuloskelettale Erkrankungen, die ebenfalls mit schweren Behinderungen einhergehen. Die Funktion bei Alltagsaktivitäten wird als bedeutender sekundärer Endpunkt eingeschätzt [26].

Der 6-Minuten-Gehtest wird - entsprechend der American Thoracic Society (ATS) Guidelines - zur Überprüfung der Ausdauer bei MPS IVA-Patienten empfohlen [18, 27, 10, 19, 21], um den funktionellen Status des kardiovaskulären, pulmonalen und muskuloskelettalen Systems sowie bestimmter Komponenten des Nervensystems zu evaluieren [21].

Der 3-Minuten-Treppentest ist ein zusätzlicher Indikator für die Leistung des kardiovaskulären, pulmonalen und/oder muskuloskelettalen Systems bei einer Aktivität. Die durchschnittliche Rate von 30,0 Stufen/min ($SD \pm 24,0$) im 3-Minuten-Treppentest ist bei MPS-IVA-Patienten ebenfalls signifikant reduziert, vergleicht man sie mit der durchschnittlichen Rate von 50 Stufen/min ($SD \pm 29,5$) bei Patienten mit MPS VI [10].

Daten zur Langzeitbehandlung mit Elosulfase alfa zeigen eine signifikante Verbesserung in der Ausdauer, gemessen am 6MWT um 29,8% und am 3MSCT um 35,7% gegenüber unbehandelter Kontrollgruppen (siehe Modul 4). Die Daten zeigen, dass die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa einen dramatischen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat und die funktionalen Einschränkungen, die durch die Erkrankung entstehen, deutlich reduzieren kann.

Respiratorische und kardiovaskuläre Manifestationen

Hinsichtlich der respiratorischen Funktion weisen MPS IVA Patienten ein verringertes Lungenvolumen mit einer durchschnittlichen Sekundenkapazität von 1,2 l ($SD \pm 0,9$) und einem Atemgrenzwert von 34,8 l/min ($SD \pm 25,5$) auf. Die Einschränkung des Atemgrenzwertes zeigt nicht nur ein reduziertes Lungenvolumen an, sondern deutet auch auf Dyspnoe hin. Verschlechterungen der Ausdauer-Messwerte korrelieren mit der respiratorischen Funktion und dem Schweregrad der Erkrankung. Ein signifikanter Teil der Morbidität und Mortalität bei MPS-IVA-Patienten ist auf das respiratorische System zurückzuführen [10]. Die Beteiligung des respiratorischen Systems bedingt die Anfälligkeit der Patienten für ernsthafte Komplikationen [3]. Exzessive Ablagerungen von Keratansulfat führen gemeinsam mit einer Kyphoskoliose und weiteren skelettalen Einschränkungen (pectum carinatum) zu einer fortschreitenden restriktiven und obstruktiven Lungenveränderung. Die Patienten entwickeln

eine Atemwegsobstruktion sowie Schlafapnoe und sind anfällig für Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonien [13]. Aktuelle Daten ergeben, dass respiratorisches Versagen bei rund zwei Dritteln der Patienten die Haupttodesursache darstellt [15]. Siehe Abbildung 3-3.

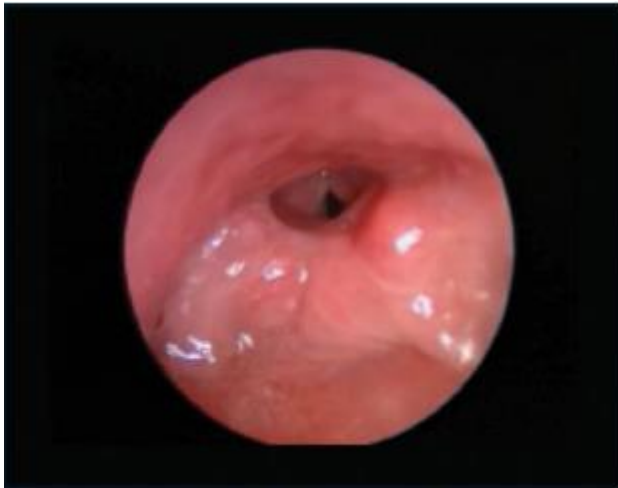


Abbildung 3-3: Verengte Bronchien bei Patienten mit MPS IVA [14]

Kardiovaskuläre Komplikationen sind häufig und können die Herzklappen, Koronararterien und Aorta betreffen. Die exzessive Akkumulation von Glykosaminoglykanen führt zu einer Verdickung des Gewebes und einer nachfolgenden Klappendysfunktion, Sklerose der Koronararterien und Schwächung der Aortenwand, sodass die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Klappenstenose oder -insuffizienz, ischämischer Herzerkrankung oder Aortenaneurysma entwickeln. Diese Veränderungen sind fortschreitend mit der Folge, dass Patienten im Erwachsenenalter symptomatisch werden [13]. Bei ca. 15% führen kardiovaskuläre Veränderungen zum Tode: Herzversagen ist bei 11% der Patienten Todesursache, Myokardinfarkt bei 4% [15].

Langzeitdaten zur 2-jährigen Behandlung deuten darauf hin, dass die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa mit einer nachhaltigen und langfristigen Verbesserung der respiratorischen Funktion assoziiert ist [56]. Unter Berücksichtigung der Progredienz von MPS IVA, die mit zunehmendem Alter zu einer Verschlechterung der respiratorischen Funktion führt, ist die über einen 2-Jahres-Zeitraum beobachtete Verbesserung der respiratorischen Funktion bemerkenswert.

Mobilität und Lebensqualität

Analysen der Lebensqualität mittels des EQ-5D-5L-Fragebogens zeigen, dass bei Nichtbehandlung sowohl bei Kindern als auch erwachsenen Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität am meisten in den Bereichen Mobilität, Selbstversorgung und Alltagsaktivitäten beeinträchtigt ist. Aktive und mobile Patienten hatten ein deutlich besseres Ergebnis in Bezug auf die Lebensqualität als weniger mobile Patienten [28].

Einschränkungen in der Mobilität werden durch den Einsatz von Rollstühlen und Gehhilfen in allen Altersgruppen deutlich. Insgesamt benutzen 25% der Kinder und 30% der Erwachsenen Gehhilfen; 44% der Kinder und 85,2% der Erwachsenen benötigen einen Rollstuhl. Der Gebrauch eines Rollstuhls steigt dabei mit zunehmendem Alter: 13% der kindlichen Rollstuhlbenutzer benutzen diesen ständig und 88% nur bei Bedarf; dagegen setzen 39% der erwachsenen Rollstuhlbenutzer diesen ständig ein und 61% nur bei Bedarf [28].

Während die Angaben zur Lebensqualität bei erwachsenen Patienten ohne Rollstuhl relativ hohe Nutzwerte erreichen (0,846), sinken diese signifikant, wenn die Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind (0,057) [28]. Der durchschnittliche Wert für die Lebensqualität bei erwachsenen MPS IVA-Patienten, die den Rollstuhl nur bei Bedarf einsetzen, liegt mit 0,582 noch unter dem Wert von Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung oder nicht-insulinabhängigen Diabetikern (0,64 bzw. 0,67) [29]. Er liegt nur leicht über dem Wert von Patienten mit mittlerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (0,489) oder Patienten mit multipler Sklerose, die Gehhilfen benötigen (0,46) [30, 31]. Der Wert von erwachsenen MPS IVA-Patienten, die ständig auf einen Rollstuhl angewiesen sind, liegt mit 0,057 (siehe Abbildung 3-4) nur wenig über dem Wert von multiple Sklerose-Patienten, die bettlägerig sind oder komplett immobil (0,049) [28, 31]. Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die Lebensqualität bei MPS IVA Patienten stark durch den Erhalt der Mobilität ohne Rollstuhl abhängig ist. Sogar eine geringe Verbesserung der Mobilität (Rollstuhlbenutzung nur bei Bedarf) steigert deutlich die Lebensqualität [28].

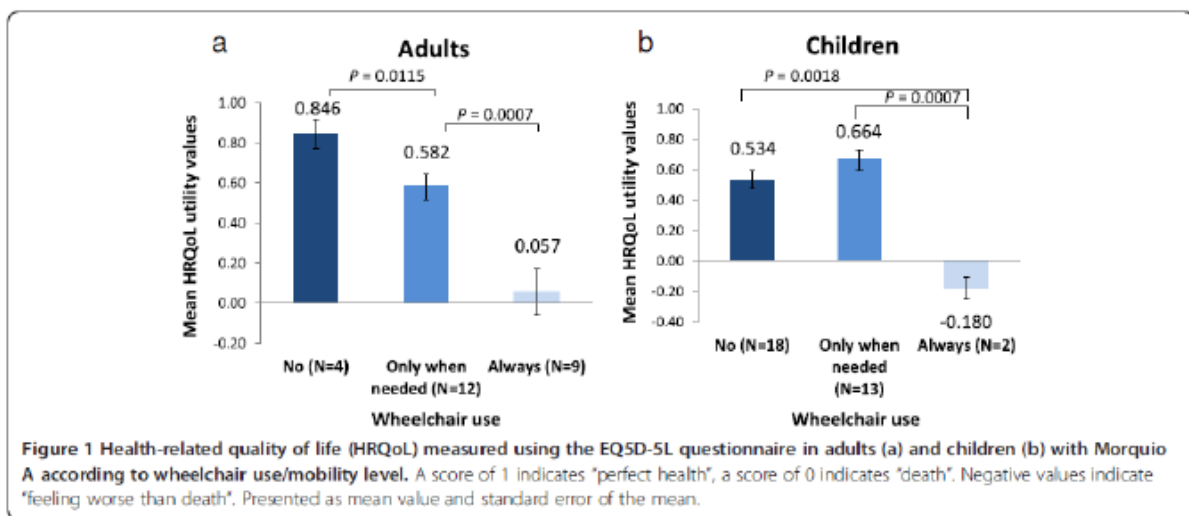


Abbildung 3-4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen und Kindern in Abhängigkeit der Rollstuhlbenutzung [28]

MPS IVA stellt im Vergleich eine Erkrankung mit der niedrigsten Lebensqualität für die betroffenen Patienten dar [32].

Ein weiterer Faktor, der die Lebensqualität beeinflusst, ist der Beschäftigungsstatus. Erwachsene Patienten, die dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen sind, haben ein hohes Risiko, arbeitslos zu werden, was wiederum mit einer geringeren Lebensqualität verbunden ist. Die meisten erwachsenen Patienten, die nicht auf einen Rollstuhl angewiesen sind, sind beschäftigt, etwa die Hälfte der Patienten, die einen Rollstuhl gelegentlich benutzen sind ebenfalls beschäftigt, während unter den Rollstuhlnutzern nur noch etwa ein Viertel der Patienten einer Beschäftigung nachgeht [28]. So zeigt sich in der Untersuchung von Hendriksz et al. 2014, dass die Lebensqualität bei arbeitslosen erwachsenen Patienten im Verhältnis zu beschäftigten Patienten signifikant reduziert ist (0,275 zu 0,640) (siehe Abbildung 3-5).

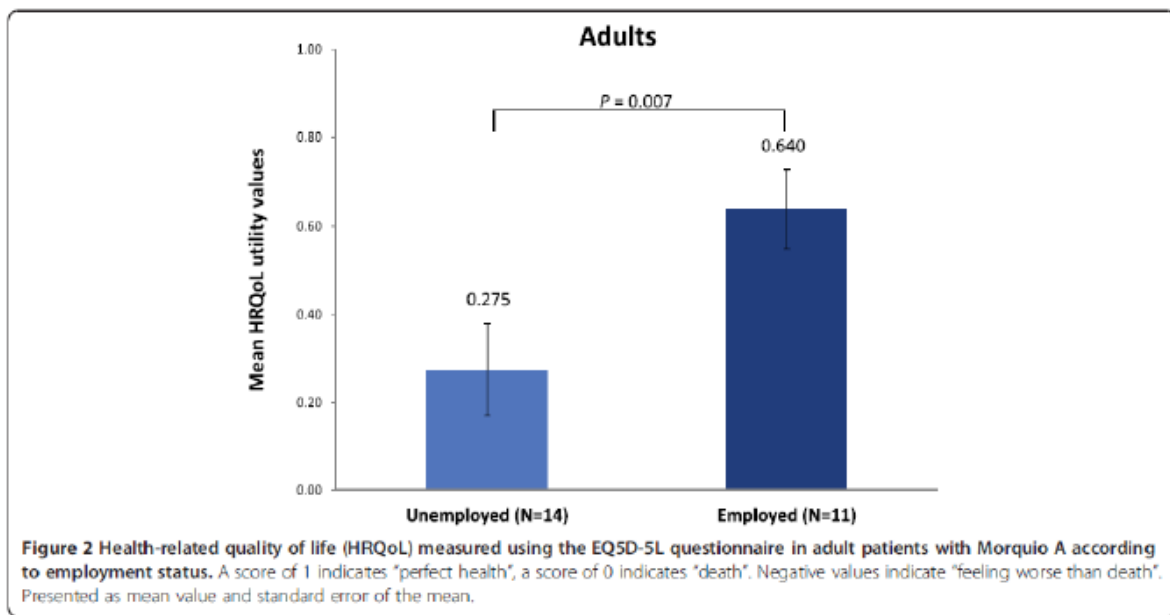


Abbildung 3-5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Abhängigkeit des Beschäftigungsstatus bei Patienten mit MPS IVA [28]

Die klinischen Manifestationen der Erkrankung und die resultierende Mobilitätseinschränkung behindern die Patienten bei Alltagsaktivitäten, zum Beispiel beim Besuch der Schule, der Arbeitsstelle oder sozialen Aktivitäten, und können einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, nahen Verwandten und Pflegepersonen haben. Die Lebensqualität der Patienten wird weiterhin beeinträchtigt durch häufige Infektionen, Seh- oder Hörbehinderungen, häufige Operationen und Schmerzen sowie Fatigue. Weil MPS IVA-Patienten ihre normale Intelligenz beibehalten, sind erwachsene Patienten häufig berufstätig und sozial funktionsfähig, so lange sie körperlich dazu in der Lage sind. Daher beeinflusst eine verringerte körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Mobilität nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern bedarf auch eines signifikanten Pflegeaufwandes und belastet die Gesellschaft als Ganzes [28].

Die Belastung der Pflegepersonen steigt mit fortschreitender Erkrankung der Patienten. Erwachsene Patienten, die dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen sind, benötigen signifikant mehr Pflegezeit und Unterstützung bei alltäglichen Aktivitäten verglichen mit Patienten, die

einen gewissen Grad an Mobilität und Unabhängigkeit erhalten haben (siehe Abbildung 3-6). Die pflegenden Personen leiden physisch und emotional und ihr Familien- und Sozialleben sowie die finanzielle Situation sind erheblich beeinflusst [28].

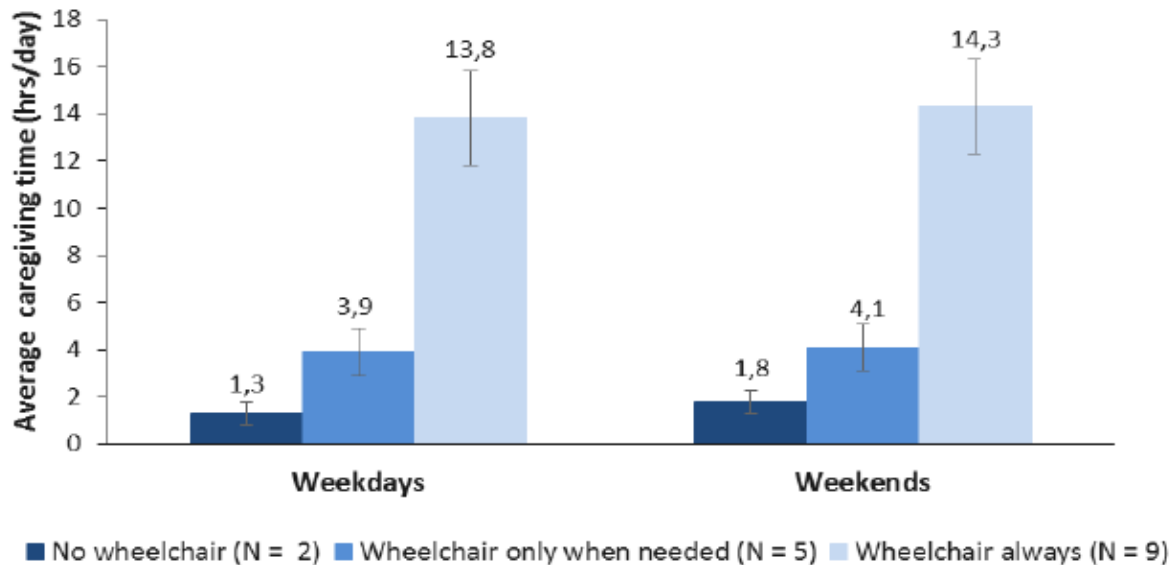


Abbildung 3-6: Einfluss der Rollstuhlnutzung (Mobilitätslevel) auf die durchschnittliche Dauer der Pflegezeit pro Tag an Wochenenden und unter der Woche bei erwachsenen MPSIVA-Patienten

Seit der Zulassung von Elosulfase alfa, zeigte sich eine dramatische Verbesserung der Lebensqualität bei behandelten Patienten (siehe auch Modul 4) [103]. In England ist Elosulfase alfa unter bestimmten Bedingungen erstattungsfähig: Die Patienten werden regelmäßig hinsichtlich 5 Kriterien bewertet, die durch Patientenfragebögen erfasst werden. Unter anderem müssen die Patienten Verbesserungen in der Lebensqualität (EQ-5D-5L und MPS HAQ), einem Depressionsscore, und einer Schmerzskala aufweisen. Im Schnitt wurden die Patienten über 6 Jahre [SD 1,36 Jahre] mit der Enzyersatztherapie behandelt [103]. Im EQ-5D-5L zeigten 67% der Patienten stabile Werte, 21% verbesserten sich und 12% verschlechterten sich. Der Betreuungsbedarf blieb bei 91% der Patienten stabil, verbesserte sich bei 6% und verschlechterte sich bei 3%. Die Schmerzen gingen bei 63% der Patienten zurück, blieben bei 34% der Patienten gleich und verschlechterten sich bei 3% der Patienten. Insgesamt zeigten die Patientenfragebögen, dass die Behandlung bei 33 der 35 Patienten deutliche Vorteile zeigte.

Aus der 2-jährigen Studie MOR-005 zu Elosulfase alfa zeigte sich bei behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung in allen Domänen (Betreuungsbedarf, Selbstständigkeit und Mobilität) im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Eine separate Analyse der Ergebnisse der erwachsenen Patienten aus dieser Studie zeigte, dass die Verbesserung in allen Domänen auch bei der Behandlung von erwachsenen Patienten erhalten bleibt [105]. Verbesserungen in der Mobilität spiegelten sich ebenfalls in einer reduzierten Rollstuhlabhängigkeit wider (vergleiche Modul 4).

Muskuloskelettale Manifestationen

Während des zweiten oder dritten Lebensjahres werden die meisten Patienten aufgrund ungewöhnlicher Skelettmerkmale auffällig. Dies sind Zwergwuchs mit kurzem Rumpf, Hypoplasie des Processus odontoideus, Pectus carinatum (Kielbrust), Kyphose, Skoliose, Genu valgum (X-Beine), Coxa valga (Achsenfehlstellung des Oberschenkelhalses), Aufweitung des unteren Rippenbogens, hypermobile Gelenke und auffälliger Gang mit Sturzneigung. Typische Skelettmanifestationen sind in Abbildung 3-7 dargestellt. Der klinische Verlauf verschlechtert sich mit der Zeit. Patienten mit MPS IVA können klinisch von anderen MPS-Patienten durch den Erhalt der Intelligenz und zusätzlichen Skelettmanifestationen aufgrund einer besonderen spondyloepiphysäre Dysplasie mit ligamentärer Lockerung unterschieden werden [11].

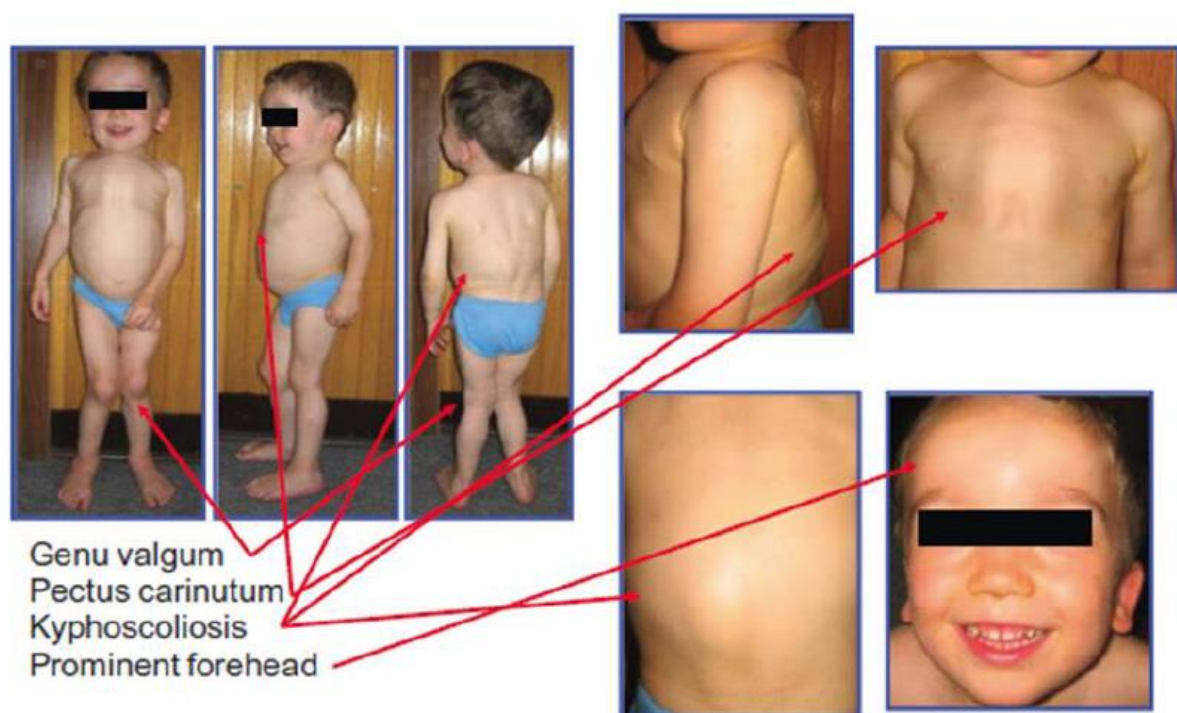


Abbildung 3-7: Typische Skelettmanifestationen eines MPS IV A-Patienten [14] 3-jähriger Patient mit typischen Knochendeformitäten: Kleinwuchs, X-Beine, Kielbrust, Kyphoskoliose, prominenter Stirn und abnormem Gangbild

Die Hypermobilität der Gelenke wird bei zwei Drittel der MPS IVA-Patienten beobachtet und stellt ein besonderes klinisches Merkmal dar, das bei anderen Mukopolysaccharidosen fehlt. Sie entsteht aufgrund metaphysärer Deformierungen, Hypoplasie der Knochen und Abbau des Bindegewebes in Gelenknähe. Besonders betroffen sind die Handgelenke, was zu einem schwachen Griff, fortschreitenden Schwierigkeiten beim Ankleiden, der persönlichen Hygiene und Schreiben führt [11].

Bereits im Alter von 7 Jahren werden im Durchschnitt die ersten chirurgischen Eingriffe notwendig. Diese umfassen Adenektomie, Tonsillektomie und das Einsetzen von Paukenröhrchen. Häufig benötigen die Patienten bereits im Alter von 10 Jahren auch größere operative Eingriffe an Bein, Knie, Hüfte oder Halswirbelsäule [14].

Die Hypoplasie des Processus odontoideus ist die kritischste Skelettveränderung bei Patienten mit MPS IVA. In Kombination mit extraduralen Mukopolysaccharid-Ablagerungen führt sie zu einer Instabilität der Halswirbelsäule und Kompression des zervikalen Rückenmarkes. Die resultierende atlanto-axiale Subluxation und zervikale Myelopathie kann Lähmungen (z.B. Blasenlähmungen) bis hin zum Tod verursachen. Viele der Patienten benötigen daher eine operative Dekompression des Rückenmarks oder Stabilisierung der oberen Wirbelsäule, die in vielen Fällen lebensrettend ist [11]. Die Einführung der operativen Fusion des ersten und zweiten Halswirbels verbessert die Stabilität der Halswirbelsäule und hat möglicherweise

positive Auswirkungen auf die Entwicklung der Lebenserwartung der MPS IVA Patienten [15].

Auch in anderen Bereichen der Wirbelsäule können Kompressionen und Verletzungen des Rückenmarks auftreten [11]. Eine unbehandelte obere Zervikalstenose und -instabilität kann irreversible Schäden am Rückenmark verursachen. Andere signifikante, wenn auch nicht lebensbedrohende Krankheitsmerkmale umfassen Schwerhörigkeit, Sehbehinderungen durch Hornhauttrübung, Zahnfehlstellungen und häufige Karies [13].

Daten aus dem Morquio A Clinical Assessment Programm (MorCAP oder MOR-001)

Um das Spektrum der Symptome genauer erfassen und Aussagen zu körperlicher Ausdauer und respiratorischer Funktion von MPS IVA-Patienten treffen zu können, wurde 2011 eine multizentrische, multinationale prospektive Studie mit 325 MPS IVA-Patienten initiiert [10]. Die Studie umfasste ca. 10% der globalen Patientenpopulation und bietet die umfangreichsten Daten zu Symptomen und Krankheitsverlauf der gesamten MPS IVA -Patientenpopulation. Die Daten aus insgesamt 10 Ländern zeigten, dass mit 79% die Mehrheit der Patienten in den pädiatrischen Bereich (< 18 Jahre) fällt. Mittleres und medianes Alter betrugen 14,5 bzw. 11,6 Jahre [10] (siehe Abbildung 3-8).

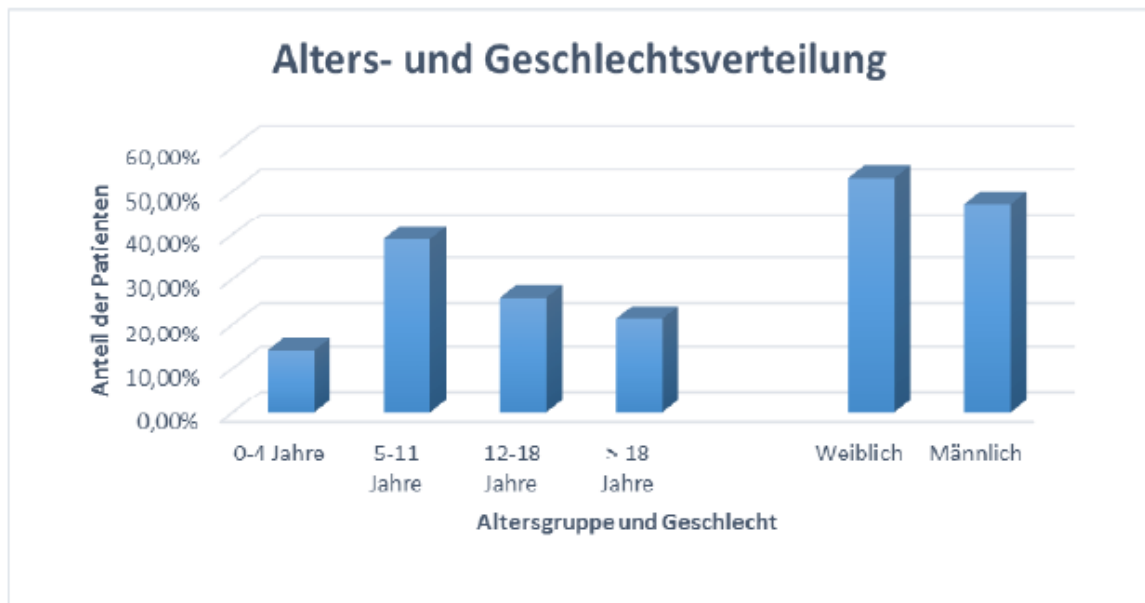


Abbildung 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung der MPS IV A-Patienten [10]

Ähnliche Daten der Altersverteilung ergeben sich aus dem Internationalen Morquio-A-Register [11]; diese sind in Abbildung 3-9.

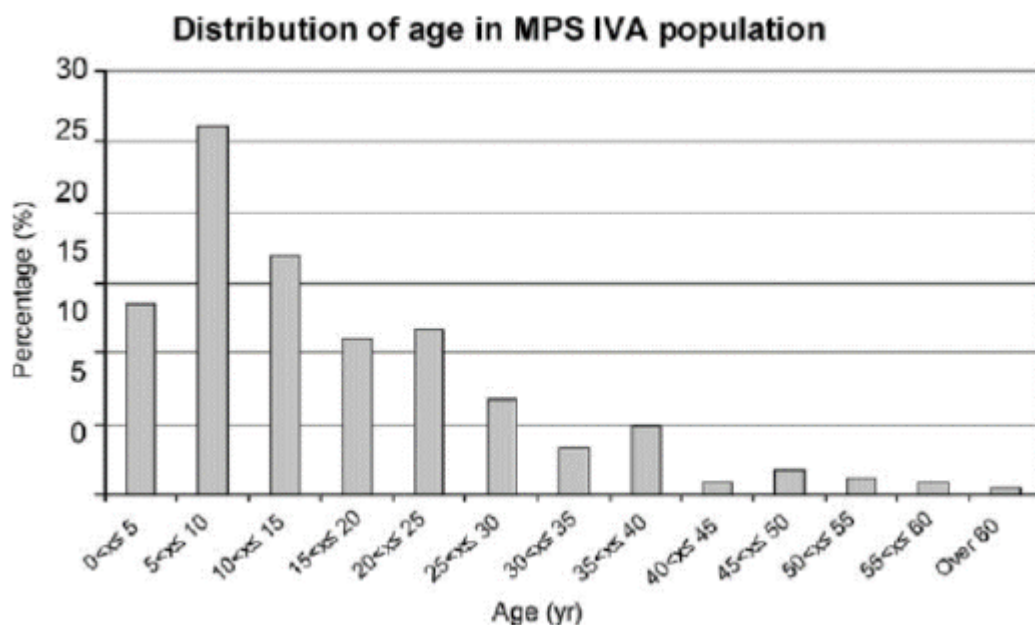


Abbildung 3-9: Altersverteilung der MPS IV A –Population [11]

Die Daten aus MorCAP weisen auf erhebliche Beeinträchtigungen der Patienten in multiplen Bereichen hin, wie zum Beispiel Größenwachstum, Ausdauer und Mobilität, respiratorische

Funktion und Alltagsaktivitäten. Da sich die klinischen Beeinträchtigungen mit zunehmendem Alter verschlimmern, geht man von einer Progression der Erkrankung aus.

Die kleine Statur betrifft männliche und weibliche Patienten in gleichem Maß mit einem durchschnittlichen Z-Score von -5,1 ($SD \pm 2,85$) für das Patientenkollektiv ≤ 18 Jahre und -7,59 ($SD \pm 3,04$) für das Kollektiv > 18 Jahre. Dies lässt darauf schließen, dass das Wachstum bei vielen Patienten in der frühen Kindheit endet oder sich verlangsamt. Die durchschnittliche Körperhöhe beträgt demnach 101,2 cm ($SD \pm 15,8$), die durchschnittliche Länge 104,2 cm ($SD \pm 15,7$) [10].

Körpergröße und finale Höhe weisen auf einen Zusammenhang mit dem Schweregrad bei MPS IVA-Patienten hin und sind schwach negativ korreliert mit Urinkeratansulfat-Werten [11]. Die durchschnittliche absolute Körperhöhe der MorCAP-Teilnehmer bei der Ausgangsuntersuchung im Vergleich zu früher bereits veröffentlichten Wachstumskurven für MPS IVA-Patienten [33] und normalen Wachstumskurven sind in Abbildung 3-10 und Abbildung 3-11 dargestellt.

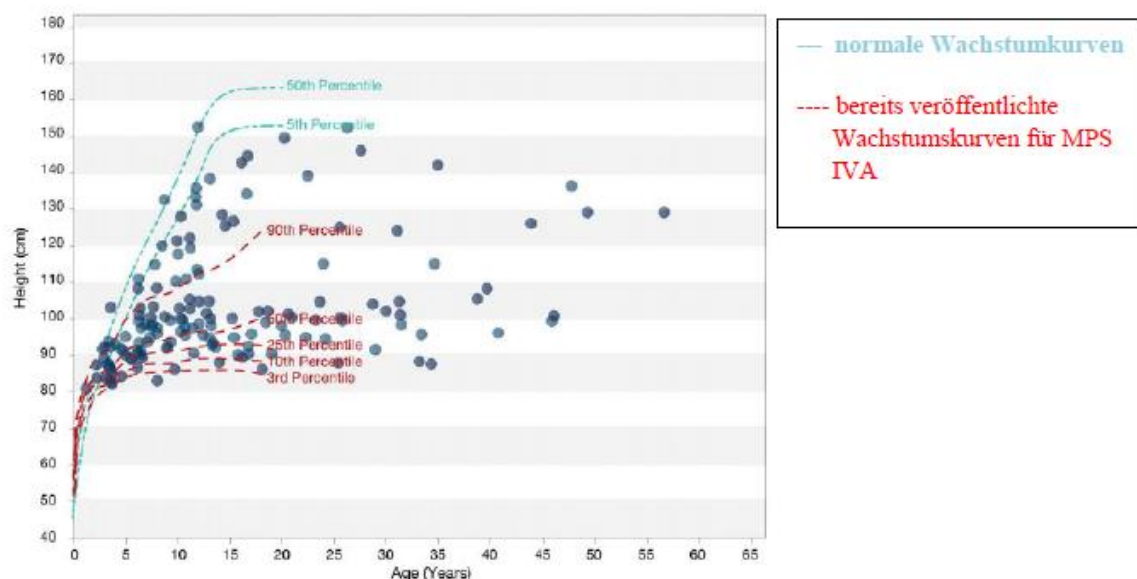


Abbildung 3-10: Wachstumskurven weiblicher Patienten [10]

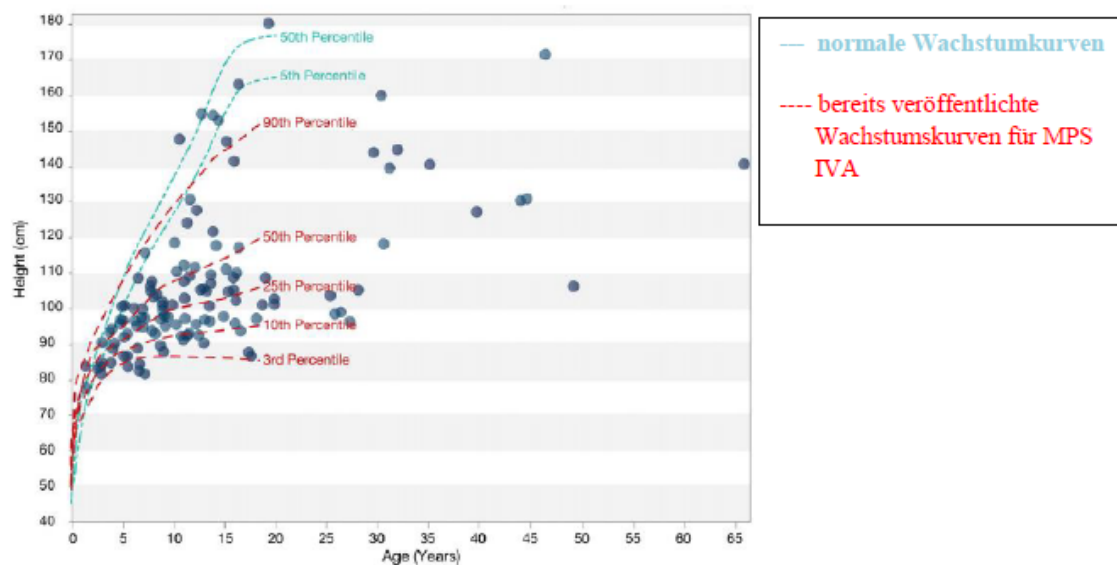


Abbildung 3-11: Wachstumskurven männlicher Patienten [10]

Über 90% der Patienten berichten über Gangstörungen, X-Beine, geringe Körpergröße und/oder kurzen Hals. Andere häufige Auffälligkeiten waren bei über 80% der Patienten Gelenklockerung mit Steifigkeit und/oder Schmerzen, bei 52% bzw. 47% der Patienten Gelenkkontrakturen und Subluxationen. Veränderungen der Wirbelsäule waren häufig, wie zum Beispiel Kyphoskoliose (85%), Dysplasie des Processus odontoideus (65%), lumbale Lordose (56%), Instabilität der Halswirbelsäule (49%) und Erkrankungen der Bandscheiben (23%). Die Mehrheit der Patienten (71%) berichtete über chirurgische Eingriffe in der Anamnese, beispielsweise den Einsatz eines Paukenröhrchens, Adenektomie, Osteotomie, Wirbelverschmelzung, Rückenmarksdekompression und Tonsillektomie (siehe auch Abbildung 3-12). Über die Hälfte der Patienten berichten über Störungen im Nervensystem, unter anderem zervikale Myelopathie mit zervikalen oder thorakolumbalen Kompressionen [10].

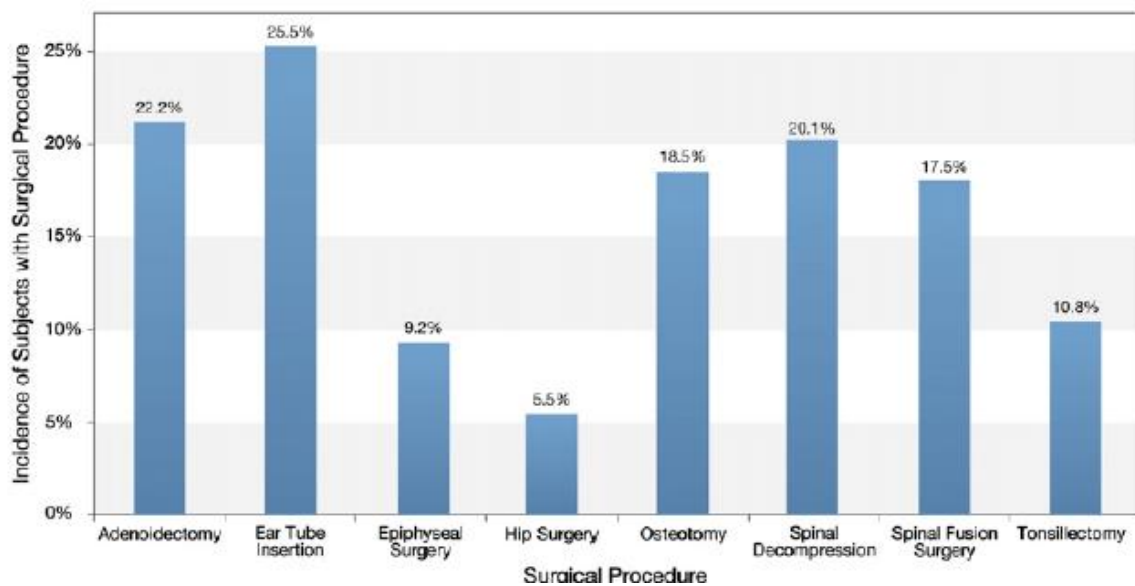


Abbildung 3-12: Häufigkeit ausgewählter chirurgischer Eingriffe [10]

Die Betroffenen berichteten außerdem über häufige Infektionen und Behinderungen des Sehens und Hörens [10].

Schmerzen

Der Gebrauch von Schmerzmedikation über alle Altersstufen hinweg ist ein Indikator für das Auftreten von Schmerzen bei alltäglichen Aufgaben. 74% der erwachsenen und 64% der kindlichen Patienten leiden an Gelenkschmerzen. Erwachsene Patienten, die nicht auf einen Rollstuhl angewiesen sind, haben weniger ausgeprägte Schmerzen, benötigen weniger häufig Schmerzmedikamente und haben weniger schmerz betroffene Körperteile als Patienten, die einen Rollstuhl benutzen (siehe auch Tabelle 3-3) [28].

Tabelle 3-3: Anteil der erwachsenen Patienten mit Schmerzen, Schmerzmittelgebrauch und Anzahl der schmerzhaften Körperteile entsprechend der Mobilität/Rollstuhlbenutzung [28]

Rollstuhlnutzung	Nein (N=4)	Nur bei Bedarf (N=14)	Immer (N=9)
Patienten mit Schmerzen (in %)	50	86	44
Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen (in %)	25	43	33
Patienten mit Beeinträchtigungen durch mittelstarke bis starke Schmerzen (in %)	50	50	67
Patienten mit Schmerzmedikation (in %)	50	64	44
Durchschnittliche Anzahl der schmerzhaften Körperteile	0.3	4.2	2.0 (P < 0.001 vs. nur bei Bedarf)
Schmerzstärke und Schmerzbeeinträchtigung evaluiert anhand des Brief Pain Inventory (BPI).			

Langzeitdaten aus dem klinischen Alltag zeigen, dass Elosulfase alfa die Schmerzen der Patienten deutlich reduziert [103].

Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung in Frage kommt

Elosulfase alfa (Vimizim®) ist zugelassen für Patienten aller Altersgruppen mit MPS IVA. MPS IVA ist eine seltene angeborene Stoffwechsel-Erkrankung mit einer weltweit unterschiedlichen Inzidenz von 1:76.000 bis zu 1:640.000 [14]. In Europa geht man von einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 0,6/10.000 Lebendgeburten aus [4]. Die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa stellt eine neue Therapieoption für MPS IVA-Patienten dar. Die rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase wirkt dabei in gleicher Weise wie die bei MPS IVA-Patienten fehlende N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase. Die Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa fördert den Abbau von Glykosaminoglykanen und verhindert deren Akkumulation im Körper, so dass die Symptome der Erkrankung gelindert werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Lysosomale Speicherkrankheiten stellen Stoffwechselstörungen dar, die durch einen genetisch bedingten Defekt saurer Hydrolasen hervorgerufen werden. Diese Enzyme sind für die Degradation hochmolekularer Substanzen (Lipide, Proteine, Glykoproteine, Glykosaminoglykane) verantwortlich [34]. Der durch einen oder mehrere Gendefekte hervorgerufene Enzymmangel führt zur Anreicherung der entsprechenden Substrate in den Lysosomen, so dass die Makromoleküle ab einer bestimmten Konzentration unkontrolliert über die Plasmamembran in die extrazelluläre Matrix gelangen und sich im gesamten Organismus anreichern können. Von der reduzierten Enzymaktivität sind meist die Organe wie Leber, Milz, Haut, Knorpel, Knochen, aber auch das Nervensystem betroffen. Der Enzymmangel führt zu erheblichen, multiplen Schädigungen der Organsysteme, häufig verbunden mit einem progressiven Verlauf, der zur Behinderung der Patienten führt. MPS Patienten haben i.A. eine deutlich reduzierte Lebenserwartung. Neben der reduzierten Enzymaktivität können auch fehlende oder defekte Membrantransporter zu einer Anreicherung (Speicherung) von Stoffwechselprodukten in der Zelle führen [5].

MPS IVA ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, die aus einem Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase resultiert und den Mukopolysaccharidosen zuzurechnen ist. Durch den Defekt des Enzyms im Abbau der körpereigenen Glykosaminoglykane fallen übermäßig Spaltprodukte (Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat) an, die nicht weiter abgebaut und in den Lysosomen gespeichert werden. Teilweise werden diese Zwischenprodukte vermehrt ausgeschieden, so bei MPS IVA das Keratansulfat, im Falle von MPS IVB das Chondroitin-6-Sulfat.

Zur Behandlung der MPS IVA existierte vor Einführung von Elosulfase alfa keine Therapie, die über die symptomatische Behandlung der Komplikationen hinausgeht [4]. Der therapeutische Bedarf ergibt sich – entsprechend der Zulassung von Elosulfase alfa - insofern für die gesamte Population der betroffenen Patienten. Die Hauptoption in der Behandlung von MPS IVA wird in der krankheitsspezifischen Enzymersatztherapie gesehen, um den genetisch bedingten Enzymmangel auszugleichen. Dabei wird das rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase den MPS IVA Patienten infundiert, und so das fehlende Enzym substituiert. Wie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten, die angeborene Stoffwechselstörungen sind, ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung insbesondere bei schweren Formen so früh wie möglich zu beginnen [6], noch bevor nicht-reversible klinische Manifestationen der Erkrankung in Erscheinung treten. [13, 2, 6, 7]. Unabhängig von der Zulassung von Elosulfase alfa, die eine Empfehlung für die frühzeitige Behandlung von

Kindern und Jugendlichen vorsieht, umfasst das Studienprogramm von Elosulfase alfa mit der Studie MOR-007 eine pädiatrische Studie, die diese Population besonders adressiert. Zudem werden weitere Patientenpopulationen, die nicht den Einschlusskriterien der pivotalen Studie entsprachen, untersucht (MOR-008, siehe Modul 4).

Das Konzept der Enzyersatztherapie wurde bereits 1964 als möglicher Therapieansatz zur Behandlung lysosomaler Speichererkrankungen von Christian de Duve beschrieben. Die Enzyersatztherapie stellt mittlerweile ein weltweit anerkanntes und gängiges kausales Therapieprinzip zur Behandlung von MPS Erkrankungen (Hurler Syndrom (MPS I), Hunter Syndrom (MPS II), Maroteaux-Lamy Syndrom (MPS VI)), sowie anderen lysosomalen Speicherkrankheiten (Morbus Gaucher, Morbus Fabry, Morbus Pompe) dar [35-37]. Die Enzyersatztherapie als intravenöse Infusion rekombinanter humaner Enzyme ist für MPS 1: Laronidase (Aldurazyme) [38, 39], MPS II: Idursulfase (Elaprase) [40-44] sowie MPS VI: Galsulfase (Naglazyme) in Europa, den USA und mehr als 40 Ländern weltweit zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit der zugelassenen Enzyersatztherapien in den drei MPS - Erkrankungen wurde im Rahmen der klinischen Entwicklungsprogramme und nachfolgender Studien belegt [45-48, 19, 38, 6, 49, 7, 50, 51]. So konnte anhand einer 10-Jahres follow-up Studie für MPS VI neben der Verbesserung der patientenrelevanten Morbidität auch der Effekt einer Lebensverlängerung gezeigt werden [52].

Die Enzyersatztherapie hat bei anderen MPS Erkrankungen substantielle Verbesserungen der krankheitsbezogenen Komorbiditäten bewirkt [53]. Für alle MPS-Krankheitsbilder, in denen Enzyersatztherapien zugelassen sind, konnten mit der jeweiligen Enzyersatztherapie signifikante patientenrelevante Verbesserungen erreicht werden [6, 49, 7, 104]. Diese bestehen in der Verbesserung der Funktionen der betroffenen Organsysteme, der Verbesserung der Ausdauer und Mobilität der Patienten sowie der Verbesserung der respiratorischen Situation, die häufig lebensbedrohlich ist. Erfahrungen und Daten von MPS VI unterstützen die These, dass die langfristige Verbesserung der Lungenfunktion zu einer Reduktion der Mortalität führt [104]. Nach 10 Jahren zeigten sich bei MPS VI Patienten signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion und eine deutlich reduzierte Sterblichkeit. Patienten unter 13 Jahren zeigten eine 68% Verbesserung im FVC und eine 55% Verbesserung im FEV1 unter anderem bedingt durch ein gesteigertes Wachstum. Patienten über 13 Jahren (bei Baseline) hatten eine Verbesserung um 12,8% in der Lungenfunktion. Diese Verbesserungen haben zu einer geringeren Sterblichkeit beigetragen (16,5% bei behandelten Patienten vs. 50% bei unbehandelten Patienten). MPS VI dient, obwohl es Unterschiede zu MPS IVA gibt, als bestes Analogbeispiel für die Langzeiteffekte der Enzyersatztherapie bei MPS IVA [104].

Die Behandlung mit Enzyersatztherapie führt in der Regel zu einer Reduktion der Glykosaminoglykan-Spiegel im Urin, so dass ein Nachweis des pathophysiologischen Prinzips der Wirksamkeit gegeben ist.

Zur Behandlung von MPS IVA bietet die Enzyersatztherapie erhebliche Chancen, da MPS IVA nicht unmittelbar mit zerebralen Entwicklungsstörungen verbunden ist [13]. In den Studien konnte gezeigt werden, dass die Keratansulfat-Spiegel signifikant auf ein normales Niveau gesenkt werden konnten, so dass positive Effekte auf die Krankheitsprogression zu

erwarten sind [4, 54]. Langzeitdaten zu Elosulfase alfa zeigen eine signifikante Verbesserung in der Ausdauer, der respiratorischen Funktion und der Lebensqualität. Dies zeigt sich insbesondere bei den Parametern zur Ausdauer, dem 6MWT und dem 3MSCT. Hier konnten in der 120-wöchigen Verlängerungsstudie signifikante Verbesserung gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe nachgewiesen werden (siehe Modul 4).

Die Ergebnisse der Studie MOR-005 zeigen, dass die Patienten unter einer 120-wöchigen Behandlung mit Elosulfase alfa 2 mg/kg/Woche eine deutliche Besserung ihrer Belastbarkeit zeigen und bei allen Domänen des MPS HAQ besser abschneiden als die unbehandelte Kontrollgruppe. Diese Resultate sind im Vergleich zur unbehandelten Vergleichsgruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf statistisch signifikant und klinisch bedeutsam. Resultate zur respiratorischen Funktion weisen ebenfalls auf eine Verbesserung unter Behandlung mit Elosulfase alfa hin. Die unbehandelte Vergleichsgruppe zeigt den progressiven Krankheitsverlauf der Erkrankung mit kontinuierlichen einer Verschlechterung der Belastbarkeit, der respiratorischen Funktion und der Funktionsfähigkeit in Alltagsaktivitäten [56-58].

Die HSCT stellt einen potenziellen Therapieansatz zur Behandlung von Mukopolysaccharidosen dar, bei dem versucht wird, den vorliegenden Enzymdefekt auszugleichen, indem Stammzellen transplantiert werden, die in der Lage sind, die fehlenden Enzyme zu produzieren [59, 60]. Die HSCT ist mit erheblichen Risiken hinsichtlich Mortalität und Morbidität für die Patienten verbunden. Es konnte gezeigt werden, dass bei einzelnen MPS-Erkrankungen – jedoch nicht bei MPS IVA - der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst, die Lebenserwartung gesteigert und systemische Komplikationen verbessert werden [61, 39]. Jedoch hängt der Nutzen der Therapie ab vom MPS-Typ, dem Schweregrad, dem Alter der Patienten, und ob neurologische Komplikationen vorliegen [62, 46, 63-65, 7, 66]. Die Hauptindikation für HSCT besteht daher heute in der Behandlung der schweren Form von MPS I, sofern die Patienten frühzeitig im Alter von unter 2 Jahren behandelt werden [60, 65, 67]. Für MPS II und MPS VI fallen die Ergebnisse der HSCT weniger positiv aus, so dass für diese Indikationen keine Empfehlung zur Anwendung der HSCT vorliegt [60, 68, 42, 7, 50]. Gleiches gilt für MPS IVA [53].

Die Enzyersatztherapie stellt demgegenüber für die Behandlung von MPS IVA die einzige wirksame und sichere therapeutische Option dar, die durch ein umfangreiches klinisches Entwicklungsprogramm belegt ist [13, 2, 69, 4, 53, 70].

Behandlungsoptionen

Derzeit sind neben Elosulfase alfa keine Arzneimittel zur Prävention oder Behandlung von MPS IVA zugelassen oder verfügbar [13, 2]. Aktuelle Leitlinien empfehlen Elosulfase alfa als Standardtherapie für die MPS IVA [102]. Unterstützende Maßnahmen, im Sinne von „best supportive care“ dienen dem Management der klinischen Manifestationen der Erkrankung. Als weitere Arzneimittel werden nicht steroidale antiinflammatorische Wirksubstanzen zur Schmerzbehandlung, Antibiotika zur Behandlung von Atemwegsinfektionen und die Sauerstofftherapie zur Behandlung von Atemnot und Schlafapnoe eingesetzt [11].

Bei Patienten mit MPS IVA sind aufgrund der Fehlbildung des Skeletts und der Schwächung der Gelenke und des Bindegewebes häufig chirurgische Interventionen unumgänglich [10, 11]. Erste Operationen (Adenektomie, Tonsillektomie, Myringotomie (Trommelfellinzision) werden bereits im durchschnittlichen Alter von 7 Jahren notwendig [14]. Operationen an den Extremitäten, den Knien, Hüften oder der Wirbelsäule werden häufig bereits im Alter von 10 Jahren erforderlich. Etwa die Hälfte der Patienten im jugendlichen Alter ist auf einen Rollstuhl angewiesen. Die häufig notwendigen Operationen in Verbindung mit der systemischen Grunderkrankung verlangen besondere Aufmerksamkeit und Management bei der Anästhesie und der Beatmung während der Operationen [12].

Tabelle 3-4: Symptombasierte Interventionen für MPS Erkrankungen [7]

Symptome	Management/Behandlung
Verhaltensprobleme (MPS III, MPS II)	Medikation, Schaffung einer sicheren Umgebung, Beachtung von Hör- und Schlafproblemen
Knochen	Chirurgische Maßnahmen zur Korrektur und Stabilisierung von Rückenmarkdeformationen, Hüft dysplasien, Genu valgum
Herzklappenfehler	Herzklappenersatz, Herzkatherterbehandlung
Carpaltunnelsyndrom	Neurochirurgische Behandlung
Hornhauttrübung	Hornhautersatz, korrigierende Linsen
Schwerhörigkeit / Taubheit	Hörhilfen, Myringotomie mit Einlage von Paukenröhrchen
Zahnprobleme	Antibiotika und Analgetika; Zahnfleischmassage
Endokrine Funktion	Wachstumshormone (Wirksamkeit unbestätigt)
Gastrointestinale Probleme	Diät, medikamentöse Therapie mit Loperamide hydrochloride
Gelenke	Physiotherapie, Hydrotherapie, Schienen zur Gelenkstabilisierung und Prävention von Deformationen
Sprachprobleme	Hörhilfen und Logopädie
Lernschwierigkeiten	Standardinterventionen die She- und Hörvermögen sowie Motorik berücksichtigen
Hydrozephalus	Ventriculoperitonealer Shunt
Spinal Kompression	Operative Dekompression
Obstruktive Schlapapnoe / Atemwegsobstruktion / Respiratorische Probleme	Tonsillektomie, Adenoidektomie, CPAP und BIPAP mit Sauerstoffanreicherung, Tracheotomie, Antibiotika, abschwellende Nasentropfen isotonische oder hypertotonische Salzlösungen.
Otitis media	Myringotomie mit Einlage von Paukenröhrchen
Hernien	Hernienchirurgie
CPAP: continuous positive airway pressure; BIPAP: bilevel positive airway pressure	

Neben den in der Tabelle 3-4 dargestellten symptombezogenen Interventionen, die in Zusammenhang mit MPS Erkrankungen auftreten, sind MPS IVA Patienten aufgrund des Zusammenwirkens von respiratorischen, kardialen und muskuloskelettalen Problemen mit zunehmender Krankheitsprogression erheblich in ihrer Ausdauer und Mobilität eingeschränkt. Dies führt dazu, dass ein Großteil der Patienten stark in der Gehfähigkeit und in den alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt ist [10, 28]. In fortgeschrittenem Krankheitsstadium sind die Patienten zunehmend auf externe Hilfe angewiesen.

Außer Elosulfase alfa dienen alle beschriebenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen dem Management der Erkrankung, ohne kausalen Einfluss auf die Krankheitsprogression.

Elosulfase alfa stellt die erste kausale Therapie zur Behandlung von MPS IVA dar. Die Enzyersatztherapie ist ein etabliertes Therapieprinzip, das bereits für die Behandlung von anderen MPS Erkrankungen als Standardtherapie zugelassen und eingeführt ist. Die für Elosulfase alfa nachgewiesenen signifikanten Effekte hinsichtlich der Verbesserung der Ausdauer und der Mobilität zeigen für die gesamte Population der MPS IVA Patienten positive Therapieeffekte, die über die Zeit der Behandlung anhalten [2, 4, 103]. Gegenüber der Alternative, die betroffenen Patienten nicht bzw. nur supportiv zu behandeln, resultieren beträchtliche patientenrelevante Vorteile. Der therapeutische Bedarf umfasst daher die vollständige Population der Patienten mit MPS IVA entsprechend der europäischen Zulassung.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Differenzierung der Patientenpopulation nach Alter, Geschlecht, Rasse oder anderen Merkmalen möglich oder sinnvoll wäre [4]. Eine frühzeitige Behandlung der Patienten erscheint aufgrund des progressiven Verlaufs im Hinblick auf die Vermeidung nicht-reversibler Organschädigungen sinnvoll und notwendig [2, 6]. Eine Analyse der erwachsenen Patienten (bei Baseline) aus der 120-wöchigen MOR-005 Studie zeigte jedoch, dass auch diese Patienten, obwohl sie bereits über 18 Jahre lang der multisystemische Glykosaminynglykan-Anlagerung ausgesetzt waren, von der Enzyersatztherapie mit Elosulfase alfa deutlich profitieren [105]

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

“Vimizim ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, Morquio A) bei Patienten aller Altersklassen indiziert” [2].

MPS IVA zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen („ultra orphan diseases“). Die Inzidenz wird für Deutschland auf 0,38 / 100.000 Geburten geschätzt [71].

Tatsächlich variieren Inzidenz und Prävalenz stark zwischen einzelnen Regionen, wobei die Prävalenz vermutlich etwas geringer liegt als die Inzidenz, da Patienten mit MPS IVA eine relativ niedrige Lebenserwartung zwischen 20 und 30 Jahren aufweisen. Der Anteil der Patienten, die das 60-ste Lebensjahr erreichen, liegt unter 5%. Informationen zur Inzidenz und Prävalenz sind international in einigen Ländern bzw. Regionen erhoben worden. Daraus ergibt sich ein heterogenes Bild mit unterschiedlichen Inzidenzen dieser seltenen Erkrankung, die je nach Region deutlich voneinander abweichen:

Tabelle 3-5: Inzidenz von MPS IVA nach Ländern / Regionen

Land / Region	Geschätzte Inzidenz der MPS IVA per 100.000 Lebendgeburten	Quelle
Australien West Australien	0.59 0.16	http://www.mpssociety.org.au/mps-iv [72] Poupetová 2010 [73] Nelson 2003 [74]
Canada (British Columbia)	0.48	Applegarth 2000 [75], Lowry 1990 [76]
Tschechische Republik	0.71	Poupetová 2010 [73], (0.73 Krabbi [77])
Dänemark	0.48	Malm et al. 2008[78]
Deutschland	0.38	Bähner 2005 [71]
Estland	0	Krabbi et al. 2012 [77]
Griechenland ^(a)	< 0.01a	Michelakakis 1995 [79]
Großbritannien West Midlands	0,21	Burton 2005 [80]; Sanderson 2006 [81]
Niederlande	0.22 – 0.36	Poorthuis 1999 [82], Poupetová 2010 [73]
Nord Irland	1.32	Nelson 1997 [83], (1.30 Krabbi [77])
Norwegen	0.76	Malm et al. 2008 [78]
Polen	0.14 (MPS IVA und MPS IVB)	Jurecka et al. 2015 [84]
Portugal	0.22 – 0.6	Pinto 2004 [85]; Poupetová 2010 [73]
Saudi Arabien Östliche Provinz	1 – 2.5 3,62	Ozand 1990 [86] Moammar 2010 [87]
Schweden	0.07	Malm et al. 2008 [78]
Taiwan	0.33	Lin 2009 [88]
Tunesien	2.8	Ben Turkia H et al. 2009 [89]
Vereinigte Arabische Emirate	1.4	Al-Jasmi 2013 [90]
Vereinigte Staaten	0.33 – 0.5	http://mpssociety.org/mps/mps-iv-morquio/ [72]
^a basiert auf der Identifikation eines Patienten in Griechenland mit einer geschätzten Population von 10.3 Mio. Einwohnern 1995		

Die Inzidenzraten liegen zwischen 1:75.000 in Nordirland und 1:450.000 in Portugal, für West Australien wird eine Inzidenz von 1:640.000 berichtet. Die Prävalenz in den Vereinigten Staaten liegt bei gleichen Anteilen von Männern und Frauen zwischen 1:200.000 – 1:300.000 Lebendgeburten. In Deutschland wird von einer kumulativen Inzidenz von 1:260.000 Geburten ausgegangen [71]. Abgesehen von der Erhebung aus dem Jahr 2005 liegen derzeit keine aktuellen Daten zu Einschätzung der Inzidenz oder Prävalenz von MPS IVA in Deutschland vor.

Die Geburtenprävalenz wird häufig als Schätzung für die Inzidenz seltener Erkrankungen verwendet [54]. In der Literatur haben sich zwei Ansätze zur Schätzung der Inzidenz (bzw. birth prevalence) etabliert, die auf die Anzahl der Diagnosen in einem bestimmten Zeitraum abheben. Eine gängige Vorgehensweise stellt die Methode von Poorthuis 1999 dar [82]. Hier wird die Prävalenz als absolute Anzahl der diagnostizierten Patienten mit MPS IVA in einem bestimmten Zeitraum dividiert durch die absolute Anzahl der Lebendgeburten in demselben Zeitraum. Dieser Zeitraum (Geburtsperiode) wird bestimmt durch das Intervall zwischen dem Geburtsjahr des ältesten diagnostizierten Patienten und dem Geburtsjahr des jüngsten diagnostizierten Patienten [73]. Davon zu unterscheiden ist der Ansatz von Meikle (1999), bei der die Prävalenz kalkuliert worden ist als Zahl der Patienten dividiert durch die absolute Anzahl an Lebendgeburten in der Studienperiode [91]. Insoweit können leichte Differenzen zwischen den international berichteten Inzidenzen bestehen, die auch auf methodischen Unterschieden beruhen.

Für Deutschland liegen kumulative Inzidenzraten für MPS IVA aus einer Studie von Bähner et al. 2005 vor, die sich auf den Zeitraum von 1980 bis 1995 beziehen [71]. Die kumulative Inzidenzrate wurde ermittelt als absolute Anzahl der Patienten dividiert durch die absolute Anzahl an Geburten während der Studienperiode. Methodisch entspricht das dem Ansatz von Meikle (1999). Die kumulative Inzidenz beträgt nach der Erhebung von Bähner et al. 2005 0,38 / 100.000 Geburten.

Inzidenz und Prävalenz seltener genetischer Erkrankungen sind neben der Erhebungsmethode mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet, da sich sowohl die Diagnosestellung, die diagnostischen Methoden über die Zeit, die Datenerfassung, das Verständnis zu einzelnen Erkrankungen, deren Behandlung und aufgrund des medizinischen Fortschritts die Lebenswartung der betroffenen Population verändern können. Zudem kommen bestimmte genetische Erkrankungen in einzelnen ethnischen Gruppen häufiger vor als in anderen, so dass Bevölkerungsveränderungen aufgrund von Migration sich ebenfalls in der Verteilung seltener Erkrankungen niederschlagen können. Bähner et al. 2005 stellt beispielsweise fest, dass die Inzidenz von MPS IVA in der türkisch stämmigen Bevölkerung höher liegt als in anderen Bevölkerungsteilen Deutschlands.

Aus der Neuerkrankungsrate kann die Prävalenz einer seltenen Erkrankung geschätzt werden, sofern die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten der spezifischen Erkrankung bekannt ist. Für MPS IVA gibt es keine deutschen Daten bezogen auf die Lebenserwartung der Patienten. Es liegen allerdings Ergebnisse zur Mortalität von MPS IVA Patienten aus einer aktuellen britischen Studie vor, in der die Mortalität und die Todesursachen von MPS IVA

Patienten im Zeitraum zwischen 1975 und 2010 analysiert werden [15]. Hier wird eine durchschnittliche Lebenserwartung von 25,30 Jahren (SD $\pm 17,43$) berichtet. Aufgrund der Altersverteilung der Patienten sowohl in dem MPS IVA Register als auch in der MorCAP Studie erscheint die Annahme einer durchschnittlichen Lebenserwartung zwischen 20 und 30 Jahren als gerechtfertigt und deckt sich mit Angaben aus der Literatur, auch wenn über ein durchschnittliches Sterbealter in Taiwan von 17,2 $\pm$ 7,7 Jahren berichtet wird [16].

In der aktuellen britischen Studie stellte Lungenversagen die Haupttodesursache in ca. 63% der Patienten dar, andere Todesursachen waren Herzversagen (11%), post-traumatisches Organversagen (11%), Komplikationen nach Operationen (11%) und Myokardinfarkt (4%) [15]. Die Lebenserwartung scheint nach den Ergebnissen dieser Studie leicht anzusteigen, wobei dieser Anstieg vermutlich auf das verbesserten Management der Erkrankung im Rahmen von prophylaktischen Operationen zurückzuführen ist [15].

Die Geburtenrate in Deutschland hat in den letzten Jahren leicht zugenommen und wird für die nächsten Jahre als annähernd konstant angenommen [92]. Bei konstanter Inzidenzrate und konstanter Lebenserwartung sollte die absolute Zahl der in Deutschland geborenen Patienten einigermaßen konstant bleiben. Basierend auf der Inzidenz von 0,38 / 100.000 Lebendgeburten ist mit etwa 2 bis 3 neuen Patienten pro Jahr zu rechnen. Es wird erwartet, dass durch die erhöhte Migration nach Deutschland seit 2015 ein paar wenige Patienten hinzu kommen werden. Der Einfluss über die nächsten 5 Jahre auf die absoluten Patientenzahlen lässt sich jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht quantifizieren und hängt stark von der Entwicklung in der Zuwanderungsrate ab.

Genaue Werte zur Lebenserwartung von MPS IVA Patienten liegen nur aus der britischen Studie von Lavery 2015 sowie aus einer Studie aus Taiwan vor. Während in Taiwan die Lebenserwartung bei 17,2 Jahren liegt [16], wird in Großbritannien eine Lebenserwartung von durchschnittlich 25,30 Jahren festgestellt. In den letzten 10 Jahren scheint sich die Lebenserwartung der Patienten mit MPS IVA in Großbritannien tendenziell nach oben entwickelt zu haben [15]. Da für Deutschland keine expliziten Daten vorliegen, wird im Folgenden für die Schätzung der Prävalenz ein Wert von 25,30 (SD $\pm 17,43$) als durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit MPS IVA angenommen. Auf Basis der Inzidenz von 0,38 / 100.000 Lebendgeburten und der durchschnittlichen Geburtenzahl der letzten 25 Jahre, müssten in Deutschland etwa 70 Patienten mit MPS IVA leben, was bezogen auf die Deutsche Bevölkerung eine Prävalenz 0,085 / 100.000 bedeutet.

Alter

MPS IVA Patienten sind meist jüngeren Alters. Die Patienten erscheinen bei Geburt normal, erste Krankheitsanzeichen treten in einem durchschnittlichen Alter von 2,1 Jahren auf, die Diagnose wird relativ spät im Alter von 4,7 Jahren gestellt [11].

Im MPS IVA - Register aus dem Jahr 2006 liegen Informationen zu 326 Patienten aus 42 Ländern vor, die etwa 10% der weltweiten MPS IVA - Population darstellen [11]. Das Durchschnittsalter der Patienten im MPS IVA-Register beträgt 14,9 Jahre bei Männern und 19,1 Jahre bei Frauen, mit einer Spannweite von 1 – 73 Jahren. 64% der Patienten sind unter 18 Jahren (siehe Abbildung 3-9). Nur ein geringer Anteil der in das Register eingeschlossenen Patienten wird älter als 40 Jahre.

In mehr als 70% der Fälle manifestiert sich MPS IVA klinisch bereits in einem Alter von unter 3 Jahren. Patienten, bei denen MPS IVA in einem späteren Alter auftritt, haben tendenziell eine höhere Lebenserwartung. Bei ca. 50% der Patienten werden bereits in einem Alter unter 10 Jahren erste Operationen notwendig. Ungefähr ein Drittel der Patienten benötigt bereits in jugendlichem Alter einen Rollstuhl [11].

Ein vergleichbares Bild ergibt sich aus den Daten, die im Rahmen der MorCAP Studie erhoben worden sind. In die Studie sind 325 Patienten mit MPS IVA eingeschlossen, bei denen das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn 14,5 Jahre (Median 11,6; Min 1,1 und Max 65,6 Jahre) betrug. Der Anteil der Patienten unter oder gleich 18 Jahren liegt hier bei 79%. [10]. Die MorCAP Studie zeigt, dass MPS IVA Patienten von multiplen Organschädigungen betroffen sind, die mit höherem Alter zunehmen. Betroffene Patienten sind kleinwüchsig, weisen eine reduzierte Ausdauer und Mobilität mit verminderter respiratorischer Funktion auf, so dass deren Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist. Nahezu 50% der Patienten in der MorCAP Studie nutzen einen Rollstuhl, davon wiederum 27% dauerhaft. Ein Großteil der Patienten berichtet über Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens, so dass sie auf fremde Hilfe angewiesen sind [10].

In der pivotalen Studie MOR-004 und anschließenden MOR-005 Studie waren Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 13,1 im Verumarm und 15,0 Jahren im Placeboarm eingeschlossen. Die Patienten waren mindestens 5 Jahre alt, der älteste Patient hatte ein Alter von 49 Jahren [93].

Geschlecht

Als autosomal - rezessiv vererbte Erkrankung wird bei MPS IVA von einer gleichen Verteilung zwischen Männern und Frauen ausgegangen. Das internationale MPS IVA-Register zeigt eine in etwa gleiche Verteilung zwischen Frauen und Männern, die älter als 18 Jahre sind [11]. Bei den jüngeren Patienten unter 18 Jahren finden sich hingegen signifikant mehr männliche als weibliche Patienten: eine Beobachtung, die derzeit klinisch nicht erklärt werden kann, und möglicher Weise vom Studiendesign mit bestimmt ist [11]. In der Studie von Lavery 2015 konnte gezeigt werden, dass Frauen mit MPS IVA ab einem Alter von 10 Jahren eine etwas höhere Lebenserwartung aufweisen als Männer, obwohl sich aus den vorliegenden Beobachtungsstudien und klinischen Studien bislang keine Hinweise auf unterschiedliche Verlaufsformen zwischen Frauen und Männern ergeben [15].

In der MorCAP Studie liegt eine annähernd gleiche Verteilung der Geschlechter vor. Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede nach Altersgruppen werden in dieser Studie nicht thematisiert.

Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte der MOR-004 hat ebenfalls keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Population ergeben [94].

Ethnie

Regional gibt es Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz von MPS IVA Patienten (s. Tabelle 3-5). In der Studie MOR-004/005 ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen feststellen.

Das CHMP kommt zu dem Schluss, dass keine speziellen Populationen nach Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Rasse bezogen auf die Clearance von Elosulfase alfa unterschieden werden können [4].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz von MPS IVA in Deutschland unterliegen aufgrund der vorliegenden Daten einer gewissen Unsicherheit. Da keine neueren Erhebungen vorliegen, werden die Informationen zur kumulativen Inzidenz aus der Veröffentlichung von Bähner et al. 2005 auf die aktuelle Anzahl der Geburten übertragen. Auch liegen keine spezifischen Informationen zur Mortalität von MPS IVA Patienten in Deutschland vor. Aus diesem Grund wird die Inzidenzrate in den nächsten Jahren als konstant angenommen, die Geburtenzahl wird gemäß der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes ebenfalls als annähernd konstant angenommen [95]. Daher wird der letztverfügbare Stand von 2015 ebenfalls für die Jahre 2016 bis 2022 angenommen. Der Einfluss der gesteigerten Zuwanderungsrate nach Deutschland seit 2015 auf die Patientenzahlen lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht quantifizieren.

In Abhängigkeit der Anzahl der Geburten in Deutschland kann mit einer konstanten Rate der Inzidenz der MPS IVA Patienten in den nächsten Jahren gerechnet werden.

Hinsichtlich der Prävalenz sind keine exakten Angaben verfügbar. Verbesserte supportive Maßnahmen in der Behandlung der MPS IVA Patienten aufgrund von Fortschritten bei prophylaktischen chirurgischen Interventionen sowie dem Management von respiratorischen und kardiologischen Problemen könnten sich bereits in der Vergangenheit positiv auf die Lebenserwartung der Patienten ausgewirkt haben. Zugleich wird aufgrund der Studienergebnisse zur Enzymersatztherapie erwartet, dass sich zukünftig Verbesserungen bei Ausdauer und Mobilität ergeben. Ein Einfluss der Behandlung der Patienten mit Elosulfase alfa

auf die Entwicklung der Mortalität innerhalb der nächsten 5 Jahre kann nicht prognostiziert werden.

Insgesamt geht der pharmazeutische Unternehmer in den nächsten 5 Jahren von einer weitgehend stabilen Patientenzahl aus, die im Wesentlichen durch eine erhöhte Lebenserwartung der Patienten beeinflusst werden wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Elosulfase alfa	70 (63 – 77)	GKV Anteil an der deutschen Bevölkerung (2015: 86,1 %) 60 (54 - 66)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV Patienten mit MPS IVA

	Berechnung / Marktforschung	Wert / Anzahl	Quelle
1	Durchschnittliche Geburtenzahl in Deutschland (1993-2017)	725.809	[96]
2	Kumulative Inzidenzrate	0,38	[71]
3	Lebenserwartung	25,30 Jahre	[15]
4	Prävalenz MPS IVA	70	
5	GKV Anteil	86,1%	[97]
6	Prävalenz der MPS IVA in der GKV (+/- 10%)	60 (54-66)	[98]
Zu 1: Da mit einer Lebenserwartung von 25 Jahren gerechnet wird, wird die durchschnittliche Geburtenzahl der letzten 25 Jahre zugrunde gelegt, um die tatsächliche Patientenzahl zu ermitteln. Der letzte Wert liegt für 2015 vor und wird für die Jahre 2016 und 2017 als konstant angenommen			

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2015 im Durchschnitt rund 86,1 % der Bevölkerung (82.175.684) in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (70.728.398). [97] Diese Zahl gilt unter der Annahme, dass die Verteilung der Patienten mit einer genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung in der PKV und GKV gleich ist, wie bei der allgemeinen Bevölkerung. Zur Verteilung der MPS IVA Patienten auf PKV und GKV liegen keine veröffentlichten Daten vor.

Anhand der vorstehend dargestellten Systematik (Tabelle 3-7) geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass die Prävalenz der mit MPS IVA bundesweit 70 Patienten beträgt. Dies basiert auf einer angenommenen Inzidenz von 0,38, einer durchschnittlichen Geburtenzahl in den letzten 25 Jahren von 725.809 und einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 25,30 Jahren. Die Anzahl an GKV Patienten beträgt dann 60 bei einem Anteil von 86,1% GKV Patienten an allen MPS IVA Patienten.

Die Lebenserwartung, ebenso wie die Inzidenz, hat einen erheblichen Einfluss auf die Berechnung der Prävalenz. Wird die Lebenserwartung der Patienten entsprechend der Erfahrungen aus Taiwan mit 17,2 Jahre angenommen, sinkt die Anzahl der MPS IVA Patienten in der GKV auf 48. Bei einer angenommenen Lebenserwartung von 31 Jahren, würde die Zahl der MPS IVA Patienten in der GKV bereits auf 86 steigen.

Sowohl Geburtenrate, Inzidenz als auch Mortalität von MPS IVA Patienten sind mit Unsicherheiten behaftet, da die verfügbaren Daten sich entweder auf ältere Zeiträume beziehen oder aber gar nicht vorliegen, so dass auf Schätzungen aus anderen Ländern zurückgegriffen werden muss. Nicht nur die Zahl der Geburten variiert über die Jahre in Deutschland, sondern

es steht zu erwarten, dass sich auch die diagnostischen Methoden und die medizinische Versorgung über die Zeit verbessert haben. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird in den folgenden Darstellungen von einer Spannweite ausgegangen, die $\pm 10\%$ beträgt, da eine genaue Abschätzung der Prävalenz aktuell nicht möglich erscheint. Dies bedeutet, dass ausgehend von einer geschätzten Anzahl von 60 GKV Patienten (70 Patienten bundesweit) mit einer Spannweite zwischen 54 und 66 GKV Patienten kalkuliert wird, um diese Unsicherheiten zum Ausdruck zu bringen [98].

Der Unsicherheitsfaktor von $\pm 10\%$ wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der frühen Nutzenbewertung zu Elosulfase alfa bemängelt und die SD der Mortalität ($\pm 17,43$) zur Berechnung der Spanne der Patientenzahlen zugrundegelegt [99]. Die Zahl der Patienten in Deutschland mit MPS IVA müsste auf dieser Grundlage zwischen 22 und 118 angenommen werden. Die SD der Lebenserwartung spiegelt die Heterogenität der Erkrankung wider und ist nach Auffassung von BioMarin als Unsicherheitsfaktor zur Berechnung einer Spanne ungeeignet. von nahezu 50 Patienten erscheint auf dieser Grundlage als ungerechtfertigt. Daher wird im Folgenden weiterhin mit einer Unsicherheitspanne von $\pm 10\%$ gerechnet. Für die weiteren Berechnungen wird für Deutschland eine Prävalenz von 70 Patienten mit einer Spanne von 63-77 Patienten angenommen und entsprechend eine Prävalenz von 60 Patienten (54-66) in der GKV Population.

MPS IVA lässt sich nicht über einen eigenen ICD-10 Schlüssel kodieren, so dass aus den vorliegenden Versorgungsdaten - beispielsweise des Bundesversicherungsamtes im Rahmen der Erhebungen zum Risikostrukturausgleich - keine Informationen über die tatsächliche Anzahl der Patienten in der GKV generiert werden können.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elosulfase alfa	MPS IVA Patienten	Beträchtlich	60 (54-66)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zulassung von Elosulfase alfa als neuer Wirkstoff zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung MPS IVA sieht keine Einschränkung der Patientenpopulation vor: die Indikation verweist explizit auf „alle Altersklassen“. Als Wirkstoff für eine seltene Erkrankung gilt der Zusatznutzen des Präparates grundsätzlich als belegt.

Darüber hinaus konnte in Bezug auf die Ausdauer in Form der Endpunkte 6-Minuten-Gehtest und 3-Minuten-Treppentest, sowie die Mobilität in der Verlängerungsstudie MOR-005 eine signifikante und patientenrelevante Verbesserung gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung gezeigt werden, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten darstellt (siehe Modul 4.3).

Bei MPS IVA handelt es sich entsprechend der Definition des G-BA um eine schwere bzw. schwerwiegende Erkrankung, die zu erheblicher körperlicher Beeinträchtigung und Behinderung führt. Eine Abschwächung der krankheitsbedingten schwerwiegenden Symptomatik der MPS IVA Patienten stellt insofern im Sinne des § 5 Absatz 7 Ziffer 2 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen dar [100].

MPS IVA ist eine extrem seltene genetische Erkrankung mit einer schwerwiegenden Krankheitslast, die sich in multiplen Organsystemen manifestiert. Die progressive Verschlechterung der Ausdauer und Mobilität aufgrund von schwerwiegenden respiratorischen und kardiovaskulären Komplikationen in Kombination mit erheblichen muskuloskelettalen Beeinträchtigungen führt in den meisten Fällen zu starker Behinderung und frühzeitiger Mortalität. Die Knochenveränderungen an der Wirbelsäule führen häufig zur Spinalkanalstenose bis hin zur Querschnittssymptomatik. Schon in jungem Alter sind daher chirurgische Korrekturen am Skelettsystem nötig.

Die Erkrankung ist geprägt durch Minderwuchs, meist erreicht die Körperendgröße nicht mehr als 120 cm. Typisch für die äußere Erscheinung sind die Kielbrust, Hypermobilität der Gelenke, und Genua valga. Hornhauttrübungen, Defekte am auditiven System und Zahnprobleme werden regelmäßig beobachtet.

Die Therapie mit Elosulfase alfa behandelt die ursächliche Pathologie der Erkrankung, da die fehlende bzw. defekte Enzymaktivität durch den aktiven Wirkstoff substituiert wird. Die signifikante und therapeutisch relevante Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest, sowie im 3-Minuten-Treppentest ist gleichzusetzen mit einem beträchtlichen Zusatznutzen, da schwerwiegende Krankheitssymptome gemindert werden. Der 6-Minuten-Gehtest und der 3-Minuten-Treppentest sind etablierte, patientenrelevante Tests, um Ausdauer und Funktionalität in Patienten mit MPS zu erfassen. Der 6-Minuten-Gehtest war Grundlage der Zulassung für alle Enzymersatztherapien zur Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten. Die Verbesserung der Gehstrecke stellt einen patientenrelevanten Endpunkt zur Messung der Ausdauer und Mobilität der Patienten dar [27].

Die Effekte, die in der pivotalen Studie MOR-004 gegenüber belegt werden können, bleiben über die Zeit erhalten, wie die Extensionsstudie MOR-005 zeigt.

Das Sozialgesetzbuch V sieht in § 2a vor, dass den besonderen Belangen behinderter und chronisch kranker Menschen Rechnung zu tragen ist. Medizinische Vorsorgeleistungen nach § 23 SGB V umfassen die Versorgung mit Arzneimitteln, wenn diese notwendig sind, um beispielsweise der Gefährdung der gesundheitlichen Entwicklung eines Kindes entgegenzuwirken, Krankheiten zu verhüten, deren Verschlimmerung zu vermeiden oder Pflegebedürftigkeit zu vermeiden [101]. Das SGB IX regelt die Selbstbestimmung und Teilhabe von Behinderten und von Behinderung bedrohten Menschen. Die Zulassung von Elosulfase alfa als Arzneimittel für seltene Leiden belegt neben der Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit auch den Zusatznutzen zur Behandlung von MPS IVA Patienten. Mit Elosulfase alfa steht erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die eine signifikante therapeutische Verbesserung für die Patienten mit MPS IVA bedeutet. Damit besteht die Möglichkeit, den besonderen Belangen der von Behinderung bedrohten Patienten mit MPS IVA Rechnung zu tragen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat eine umfassende internationale systematische Recherche zur Prävalenz und Inzidenz von MPS IVA durchgeführt. Für Deutschland wurde nur

eine Quelle identifiziert, so dass an dieser Stelle auf eine Darstellung der systematischen Recherche verzichtet wird.

Die Darstellung zum Krankheitsbild und Krankheitsverlauf von MPS IVA basiert auf Quellen, die einer Recherche in PubMed entstammen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome). 2009. Zuletzt aktualisiert: 2009/09/11/. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005877.pdf . Aufgerufen am: 17.07.2017.

2. BioMarin. Fachinformation - Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016. *Data on file*.

3. Berger, Kenneth I., Fagondes, Simone C., Giugliani, Roberto, Hardy, Karen A., Lee, Kuo Sheng, McArdle, Ciarán, Scarpa, Maurizio, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36(2):201-210.

4. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Vimizim. 2014. *Data on file*.

5. Kircher, S. G. Mucopolysaccharidoses: A Guide for Physicians and Parents. UNI-MED science. 2007. UNI-MED Verlag AG. London, Boston, printed in Europe.

6. Muenzer, Joseph. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2014;111(2):63-72.

7. Valayannopoulos, Vassili and Wijburg, Frits A. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 Suppl 5:v49-59.

8. Wood, Timothy C., Harvey, Katie, Beck, Michael, Burin, Maira Graeff, Chien, Yin-Hsiu, Church, Heather J., D'Almeida, Vânia, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36(2):293-307.
9. Tomatsu, Shunji, Montaña, Adriana M., Nishioka, Tatsuo, Gutierrez, Monica A., Peña, Olga M., Tranda Firescu, Georgeta G., Lopez, Patricia, et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum. Mutat.* 2005;26(6):500-512.
10. Harmatz, Paul, Mengel, Karl Eugen, Giugliani, Roberto, Valayannopoulos, Vassili, Lin, Shuan-Pei, Parini, Rossella, Guffon, Nathalie, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2013;109(1):54-61.
11. Montaña, A. M., Tomatsu, S., Gottesman, G. S., Smith, M. and Orii, T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30(2):165-174.
12. Hendriksz, Christian J., Al-Jawad, Maisoon, Berger, Kenneth I., Hawley, Sara M., Lawrence, Rebecca, Mc Ardle, Ciarán, Summers, C. Gail, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36(2):309-322.
13. Algahim, Mohamed F. and Almassi, G. Hossein. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:45-53.
14. Tomatsu, Shunji, Theroux, Sly, Almeciga-Diaz, Carlos, Yasuda, Suzuki, Ruhnke, et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Research and Reports in Endocrine Disorders.* 2012
15. Lavery, C. and Hendriksz, C. Mortality in patients with morquio syndrome a. *JIMD Rep.* 2015;15:59-66.
16. Lin, Hsiang-Yu, Chuang, Chih-Kuang, Chen, Ming-Ren, Chiu, Pao Chin, Ke, Yu-Yuan, Niu, Dau-Ming, Tsai, Fuu-Jen, et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1)
17. Regier, Debra S., Oetgen, Matthew and Tanpaiboon, Pranoot. Mucopolysaccharidosis Type IVA. *GeneReviews(®).* 2013. University of Washington, Seattle. Seattle (WA).

18. American Thoracic Society (ATS). Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995;152(3):1107-1136.

19. Hassan, J., van der Net, J., Helders, P. J. M., Prakken, B. J. and Takken, T. Six-minute walk test in children with chronic conditions. British Journal of Sports Medicine. 2010;44(4):270-274.

20. Henricson, Erik, Abresch, Richard, Han, Jay J., Nicorici, Alina, Goude Keller, Erica, de Bie, Evan and McDonald, Craig M. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. PLoS Curr. 2013;5

21. McDonald, Arline, Steiner, Robert, Kuehl, Kerry and Turbeville, Sean. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr Rehabil Med. 2010;3(2):119-127.

22. McDonald, Craig M., Henricson, Erik K., Abresch, R. Ted, Florence, Julaine, Eagle, Michelle, Gappmaier, Eduard, Glanzman, Allan M., et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. Muscle Nerve. 2013;48(3):357-368.

23. McDonald, Craig M., Henricson, Erik K., Abresch, R. Ted, Florence, Julaine M., Eagle, Michelle, Gappmaier, Eduard, Glanzman, Allan M., et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. Muscle Nerve. 2013;48(3):343-356.

24. Olsson, Lars G., Swedberg, Karl, Clark, Andrew L., Witte, Klaus K. and Cleland, John G. F. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. Eur. Heart J. 2005;26(8):778-793.

25. Ulrich, Silvia, Hildenbrand, Florian F., Treder, Ursula, Fischler, Manuel, Keusch, Stephan, Speich, Rudolf and Fasnacht, Margrit. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. BMC Pulm Med. 2013;13

26. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Draft. EMA/CHMP/236981/2011. 2013

27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-093, Elasulfase alfa zur Behandlung von Patienten mit Mucopolysaccharidose IVA. 2014. *Data on file*.
28. Hendriksz, Christian J., Lavery, Christine, Coker, Mahmut, Ucar, Sema Kalkan, Jain, Mohit, Bell, Lisa and Lampe, Christina. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9
29. Kobelt, Gisela, Lekander, Ingrid and Nicolae, Ylva Santesson. Access to innovative treatments for rheumatoid arthritis in New Zealand. A comparison with Australia and the UK. 2010
30. Kobelt, G., Lindgren, P., Lindroth, Y., Jacobson, L. and Eberhardt, K. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(9):1169-1175.
31. Orme, Michelle, Kerrigan, John, Tyas, David, Russell, Nicola and Nixon, Richard. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*. 2007;10(1):54-60.
32. Kobelt, Gisela and Kasteng, Frida. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe: a report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). 2009. *European Health Economics*.
33. Montaña, Adriana M., Tomatsu, Shunji, Brusius, Ana, Smith, Mary and Orii, Tadao. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am. J. Med. Genet. A*. 2008;146A(10):1286-1295.
34. Beck, Michael. Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten. 2001. Zuletzt aktualisiert: 2001/08/27/. Verfügbar unter: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/28434/Therapie-lysosomaler-Speicherkrankheiten> . Aufgerufen am: 01.08.2017.
35. Alegria, Taciane, Vairo, Filippo, de Souza, Monica V., Krug, Bárbara C. and Schwartz, Ida V. D. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet. Mol. Biol*. 2012;35(4 (suppl)):947-954.
36. Lachmann, Robin and Schoser, Benedikt. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8

37. Rosenbloom, Barry E. and Weinreb, Neal J. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(3):163-175.
38. Jameson, Elisabeth, Jones, Simon and Wraith, James E. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9
39. Wraith, J. Edmond, Beck, Michael, Lane, Roderick, van der Ploeg, Ans, Shapiro, Elsa, Xue, Yong, Kakkis, Emil D., et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 2007;120(1):e37-46.
40. Burrow, T. Andrew and Leslie, Nancy D. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biologics.* 2008;2(2):311-320.
41. da Silva, Edina M. K., Strufaldi, Maria Wany Louzada, Andriolo, Régis B. and Silva, Laercio A. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1
42. Martin, Rick, Beck, Michael, Eng, Christine, Giugliani, Roberto, Harmatz, Paul, Muñoz, Verónica and Muenzer, Joseph. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics.* 2008;121(2):e377-386.
43. Muenzer, Joseph, Wraith, James E., Beck, Michael, Giugliani, Roberto, Harmatz, Paul, Eng, Christine M., Vellodi, Ashok, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet. Med.* 2006;8(8):465-473.
44. Scarpa, Maurizio, Almássy, Zsuzsanna, Beck, Michael, Bodamer, Olaf, Bruce, Iain A., De Meirleir, Linda, Guffon, Nathalie, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet journal of rare diseases.* 2011;6
45. Emery, A. and Rimoin, D. Mucopolysaccharidosis IV (Morquio disease). *Principles and Practice of Medical Genetics.* 2002. Ausgabe: 2. Churchill Livingstone.
46. Giugliani, Roberto, Federhen, Andressa, Rojas, Maria Verônica Muñoz, Vieira, Taiane, Artigalás, Osvaldo, Pinto, Louise Lapagesse, Azevedo, Ana Cecília, et al.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet. Mol. Biol.* 2010;33(4):589-604.

47. Harmatz, Paul, Giugliani, Roberto, Schwartz, Ida Vanessa D., Guffon, Nathalie, Teles, Elisa Leão, Miranda, M. Clara Sá, Wraith, J. Edmond, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol. Genet. Metab.* 2008;94(4):469-475.

48. Harmatz, Paul, Ketteridge, David, Giugliani, Roberto, Guffon, Natalie, Teles, Elisa Leão, Miranda, M. Clara Sá, Yu, Zi-Fan, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005;115(6):e681-689.

49. Ratko, Thomas A., Marbella, Anne, Godfrey, Sarah and Aronson, Naomi. Enzyme-Replacement Therapies for Lysosomal Storage Diseases. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2013. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD).

50. Wraith, James E., Clarke, Lorne A., Beck, Michael, Kolodny, Edwin H., Pastores, Gregory M., Muenzer, Joseph, Rapoport, David M., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J. Pediatr.* 2004;144(5):581-588.

51. Zareba, Grazyna. Idursulfase in Hunter syndrome treatment. *Drugs Today.* 2007;43(11):759-767.

52. Giugliani, Roberto, Lampe, Christina, Guffon, Nathalie, Ketteridge, David, Leão-Teles, Elisa, Wraith, James E., Jones, Simon A., et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am. J. Med. Genet.* 2014:n/a-n/a.

53. Tomatsu, S., Montaña, A. M., Oikawa, H., Smith, M., Barrera, L., Chinen, Y., Thacker, M. M., et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(6):931-945.

54. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series. Number 1. 2017. Zuletzt aktualisiert: Juni 2017. Verfügbar unter:

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf . Aufgerufen am: 10.08.2017.

55. BioMarin, Pharmaceutical. Advisory Committee Briefing Materials: Available for Public Release. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment fo Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome). 2013

56. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Mitchell, J. J., et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(6):839-847.

57. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Solano Villarreal, M. L., Mitchell, J. J., et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):131-143.

58. Hendriksz, C. J., Parini, R., AlSayed, M. D., Raiman, J., Giugliani, R., Solano Villarreal, M. L., Mitchell, J. J., et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome - supplemental material. 2016. Zuletzt aktualisiert: 2016. Verfügbar unter: [http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(16\)30117-2/addons](http://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(16)30117-2/addons) . Aufgerufen am: 02.05.2017.

59. Boelens, Jaap Jan. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2006;29(2-3):413-420.

60. Boelens, J. J., Wynn, R. F., O'Meara, A., Veys, P., Bertrand, Y., Souillet, G., Wraith, J. E., et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):225-233.

61. Vellodi, A., Young, E. P., Cooper, A., Wraith, J. E., Winchester, B., Meaney, C., Ramaswami, U., et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child*. 1997;76(2):92-99.

62. Aldenhoven, Mieke, Boelens, Jaap Jan and de Koning, Tom J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2008;14(5):485-498.

63. Khanna, G., Van Heest, A. E., Agel, J., Bjoraker, K., Grewal, S., Abel, S., Krivit, W., et al. Analysis of factors affecting development of carpal tunnel syndrome in patients with Hurler

syndrome after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007;39(6):331-334.

64. McKinnis, E. J., Sulzbacher, S., Rutledge, J. C., Sanders, J. and Scott, C. R. Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. J. Pediatr. 1996;129(1):145-148.

65. Muenzer, Joseph, Beck, M., Eng, C. M., Escolar, M. L., Giugliani, R., Guffon, N. H., Harmatz, P., et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics. 2009;124(6):e1228-1239.

66. Vellodi, A., Young, E., Cooper, A., Lidchi, V., Winchester, B. and Wraith, J. E. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. J. Inherit. Metab. Dis. 1999;22(5):638-648.

67. Tolar, J., Grewal, S. S., Bjoraker, K. J., Whitley, C. B., Shapiro, E. G., Charnas, L. and Orchard, P. J. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. Bone Marrow Transplant. 2007;41(6):531-535.

68. Giugliani, Roberto, Harmatz, Paul and Wraith, James E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120(2):405-418.

69. clinicaltrials.gov. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) 2014. Zuletzt aktualisiert: 06.06.2014. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01275066?term=BMN+110&rank=2> .

70. WHO ICTRP. 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]. 2012. Zuletzt aktualisiert: 15.11.2012. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020198-18-GB>. Aufgerufen am: 10.08.2017.

71. Baehner, F., Schmiedeskamp, C., Krummenauer, F., Miebach, E., Bajbouj, M., Whybra, C., Kohlschütter, A., et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J. Inherit. Metab. Dis. 2005;28(6):1011-1017.

72. MPS Australia - Mucopolysaccharide & Related Diseases Society Aust Ltd. MPS IV - Morquio. 2014. Zuletzt aktualisiert: 2014. Verfügbar unter: <http://www.mpsociety.org.au/mps-iv>. Aufgerufen am: 10.08.2017.

73. Poupetová, Helena, Ledvinová, Jana, Berná, Linda, Dvoráková, Lenka, Kozich, Viktor and Elleder, Milan. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33(4):387-396.

74. Nelson, John, Crowhurst, June, Carey, Bill and Greed, Lawrence. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003;123A(3):310-313.

75. Applegarth, Derek A., Toone, Jennifer R., Rt*§, Lowry and Brian, R. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics.* 2000;105(1):e10-e10.

76. Lowry, R. B., Applegarth, D. A., Toone, J. R., MacDonald, E. and Thunem, N. Y. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum. Genet.* 1990;85(3):389-390.

77. Krabbi, Külliki, Joost, Kairit, Zordania, Riina, Talvik, Inga, Rein, Reet, Huijman, Jan G. M., Verheijen, Frans V., et al. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Estonia. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(8):846-849.

78. Malm, Gunilla, Lund, Allan M., Månsson, Jan-Eric and Heiberg, Arvid. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr.* 2008;97(11):1577-1581.

79. Michelakakis, H., Dimitriou, E., Tsagaraki, S., Giouroukos, S., Schulpis, K. and Bartsocas, C. S. Lysosomal storage diseases in Greece. *Genet. Couns.* 1995;6(1):43-47.

80. Burton, Hilary. *Metabolic Pathways. Networks of Care. A needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom.* 2005

81. Sanderson, S., Green, A., Preece, M. A. and Burton, H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child.* 2006;91(11):896-899.

82. Poorthuis, B. J., Wevers, R. A., Kleijer, W. J., Groener, J. E., de Jong, J. G., van Weely, S., Niezen-Koning, K. E., et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum. Genet.* 1999;105(1-2):151-156.

83. Nelson, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum. Genet.* 1997;101(3):355-358.

84. Jurecka, A., Lugowska, A., Golda, A., Czartoryska, B. and Tylki-Szymanska, A. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *Journal of applied genetics*. 2015;56(2):205-210.

85. Pinto, Rui, Caseiro, Carla, Lemos, Manuela, Lopes, Lurdes, Fontes, Augusta, Ribeiro, Helena, Pinto, Eugénia, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004;12(2):87-92.

86. Ozand, P. T., Gascon, G., al Aqeel, A., Roberts, G., Dhalla, M. and Subramanyam, S. B. Prevalence of different types of lysosomal storage diseases in Saudi Arabia. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1990;13(6):849-861.

87. Moammar, Hissa, Cherian, George, Mathew, Revi and Al-Sannaa, Nouriya. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med.* 2010;30(4):271-277.

88. Lin, Hsiang-Yu, Lin, Shuan-Pei, Chuang, Chih-Kuang, Niu, Dau-Ming, Chen, Ming-Ren, Tsai, Fuu-Jen, Chao, Mei-Chyn, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am. J. Med. Genet. A.* 2009;149A(5):960-964.

89. Ben Turkia, Hadhami, Tebib, Néji, Azzouz, Hatem, Abdelmoula, Mohamed S., Ben Chehida, Amal, Chemli, Jalel, Monastiri, Kamel, et al. Incidence of mucopolysaccharidoses in Tunisia. *Tunis Med.* 2009;87(11):782-785.

90. Al-Jasmi, Fatma A., Tawfig, Nafisa, Berniah, Ans, Ali, Bassam R., Taleb, Mahmoud, Hertecant, Jozef L., Bastaki, Fatma, et al. Prevalence and Novel Mutations of Lysosomal Storage Disorders in United Arab Emirates : LSD in UAE. *JIMD Rep.* 2013;10:1-9.

91. Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E. and Carey, W. F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249-254.

92. Destatis. Staat & Gesellschaft - Bevölkerungsvorausberechnung - Varianten der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Statistisches Bundesamt (Destatis). Verfügbar unter:

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/VariantenListe.html> .

93. BioMarin. Clinical Study Report, MOR-004. Kapitel 16.2.4. Demographic data list. 2013. *Data on file.*

94. BioMarin. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Elosulfase alfa (Vimizim) - Modul 4 A. 2014. Zuletzt aktualisiert: 18.05.2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-539/2014-05-18_Modul4A_Elosulfase%20alfa.pdf . Aufgerufen am: 18.07.2017.

95. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Zuletzt aktualisiert: 28.04.2015. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile . Aufgerufen am: 24.07.2017.

96. Institut der deutschen Wirtschaft Köln. Deutschland in Zahlen - Geburten und Sterbefälle (Insgesamt). 2017. Zuletzt aktualisiert: 2017. Verfügbar unter: https://www.deutschlandinzahlen.de/no_cache/tab/deutschland/demografie/naturerliche-bevoelkerungsbewegungen/geburten-und-sterbefaelle-insgesamt?tx_diztables_pi1%5Bstart%5D=45 . Aufgerufen am: 07.08.2017.

97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2015. 2016. Zuletzt aktualisiert: 16.03.2016. Verfügbar unter: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf . Aufgerufen am: 01.08.2017.

98. AstraZeneca. 2011-06-30_Modul3-A_Ticagrelor. 2011. Zuletzt aktualisiert: 30.06.2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3/2011-06-30_Modul3-A_Ticagrelor.pdf . Aufgerufen am: 10.08.2017.

99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elosulfase alfa – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 237. 2014. Zuletzt aktualisiert: 19.08.2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-541/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf> . Aufgerufen am: 07.08.2017.

100. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2014. Zuletzt aktualisiert: 20.04.2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf . Aufgerufen am: 01.08.2017.

101. Dionisi-Vici, Carlo, Rizzo, Cristiano, Burlina, Alberto B., Caruso, Ubaldo, Sabetta, Gaetano, Uziel, Graziella and Abeni, Damiano. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. J. Pediatr. 2002;140(3):321-327.

102. Hendriksz, C. J., Berger, K. I., Giugliani, R., Harmatz, P., Kampmann, C., Mackenzie, W. G., Raiman, J., et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(1):11-25.

103. Lavery, C.; Jones, S.; Hughes, D.; Murphy, E.; Jovanovic, A.; Hendriksz, C.; Cleary, M.; Hiwot, T; Vijay, S. Impact of elosulfase alfa treatment on patient-reported outcomes in Morquio A Syndrome: results from the first year of an English managed access agreement. Poster präsentiert beim ICIEM Kongress in Rio de Janeiro. *Journal of inborn errors of metabolism and screening*. 2017;ICIEM 2017. 13th international congress of inborn errors of metabolism. Rio de Janeiro, Brazil - September 5-8 2017. Special supplement with the abstracts. p. 364.

104. Giugliani, R.; Lampe, C.; Guffon, N. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI. Maroteaux-Lamy syndrome) - 10 year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet A*. 2014;164(8):1953-1964.

105. Hughes, D., Giugliani, R., Guffon, N., Jones, S. A., Mengel, K. E., Parini, R., Matousek, R., et al. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):98.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden*

*Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Elosulfase alfa (5 ml / 5 mg)	MPS IVA Patienten	zyklisch	52	7
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Elosulfase alfa wird laut Fachinformation einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über eine Dauer von ca. vier Stunden appliziert [1]. Es handelt sich um eine dauerhafte, lebenslange Therapie, die kontinuierlich wöchentlich gegeben wird. Bei wöchentlicher Anwendung ergeben sich 52 Behandlungen pro Jahr, mit einem Abstand von jeweils 7 Tagen bis zur nächsten Infusion. Elosulfase alfa ist indiziert zur Behandlung aller Patienten mit gesicherter Diagnose einer MPS IVA. Eine Differenzierung der Patientenpopulation wird durch die Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassung nicht nahegelegt. Es wird im Folgenden auf Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet, da für MPS IVA keine zugelassene

Vergleichstherapie existiert. Der Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung in Modul 4 gezeigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Elosulfase alfa (5 ml / 5 mg)	MPS IVA Patienten	52	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Elosulfase alfa stellt eine kontinuierliche Enzyzersatztherapie dar, die als dauerhafte Therapie zur Substitution des N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase Mangels vorgesehen ist. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, besteht die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie. Bei wöchentlicher Gabe beträgt der Behandlungsmodus insgesamt 52 Behandlungen pro Jahr, die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr beträgt 365. Eine Vergleichstherapie existiert nicht.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Elosulfase alfa (5 ml / 5 mg)	MPS IVA Patienten	365	2 mg / kg Körpergewicht	$24,5 * 2 \text{ mg} * 52 / 365$ DDD entspricht 6,98 mg ($\pm 3,66$)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Dosierungsempfehlung zur Gabe von Elosulfase alfa beträgt 2 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Patienten mit MPS IVA sind typischer Weise kleiner und leichter im Verhältnis zur normalen, durchschnittlichen Bevölkerung, da die meisten betroffenen Patienten ab einem Alter von ca. 7-8 Jahren nicht weiter wachsen [2, 3]. Eine normale Körpergröße wird nur von wenigen Patienten erreicht, bei denen sich die Erkrankung später manifestiert oder eine mildere Verlaufsform annimmt. In der pivotalen Studie MOR-004 wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 24,9 kg gemessen. In der frühen Nutzenbewertung wurde ein Durchschnittsgewicht von 24,8 kg auf Basis aller MorCAP Patienten zugrunde gelegt [2, 4]. Das IQWiG bemängelte jedoch in seinem Bericht, dass keinerlei Angabe zur Unsicherheit verfügbar war. Aus diesem Grund wird auf MorCAP Patienten mit 1 Jahr Nachbeobachtungszeit verwiesen, die ein durchschnittliches Körpergewicht von 24,5 kg zeigten und für die eine Unsicherheitsangabe von $\pm 12,85$ Standardabweichung angegeben ist [5].

Das IQWiG bemerkte zudem in seiner Nutzenbewertung zu Elosulfase alfa: „Es lässt sich aufgrund der bereits erwähnten steigenden Lebenserwartung jedoch annehmen, dass das durchschnittliche Körpergewicht (und damit der Verbrauch) in Zukunft weiter ansteigen wird.“ [4]. Aus der MorCAP Studie geht hervor, dass sich die Körpergröße bei Patienten der Altersgruppe der über 18-Jährigen (Median 104,9 cm; min/max 85,2/183,0 cm) mit Ausnahme der unter 5-Jährigen nicht signifikant von jüngeren Altersgruppen unterscheidet (Abbildung 3-13) [2]. Daher ist davon auszugehen, dass eine gesteigerte Lebenserwartung einen vernachlässigbaren Einfluss auf das durchschnittliche Körpergewicht und somit den durchschnittlichen Verbrauch von Elosulfase alfa haben wird.

Table 1

Demographics and baseline characteristics of MPS IVA patients.

Demographic	
Number of patients	325
0–4 years	45
5–11 years	127
12–18 years	84
>18 years	69
Female N (%)	172 (52.9%)
Years of age mean (median; min, max)	14.5 (11.6; 1.1, 65.6)
Race	
White	240 (73.8%)
Asian	51 (15.7%)
Black or African American	7 (2.2%)
Other	27 (8.3%)
Height by years mean (median; min, max) cm	
0–4 (n=45)	88.5 (89.1; 77.8, 102.8)
5–11 (n=116)	102.0 (98.8; 81.9, 152.5)
12–18 (n=67)	108.1 (101.1; 86.0, 163.0)
>18 (n=58)	116.0 (104.9; 87.5, 180.2)
All subjects (n=286)	104.2 (98.9; 77.8, 180.2)
Length by years mean (median; min, max) cm	
0–4 (n=32)	90.1 (90.8; 77.9, 98.8)
5–11 (n=90)	104.5 (102.2; 86.5, 153.0)
12–18 (n=72)	110.0 (103.7; 53.2, 156.5)
>18 (n=56)	114.8 (105.8; 85.2, 183.0)
All subjects (n=250)	106.6 (102.4; 53.2, 183.0)
Height z-score by age vs normal mean (median; min, max) cm	
0–4 (n=45)	–2.09 (–2.28; –4.94, 1.93)
5–11 (n=116)	–5.00 (–5.32; –9.51, 0.94)
12–18 (n=67)	–7.27 (–7.41; –11.75, 0.26)
>18 (n=58) ^a	–7.59 (–8.94; –11.37, 0.50)
All subjects (n=286)	–5.60 (–5.60; –11.75, 1.93)

^a Individuals >20 years are given z-scores standardized to 20 years.

Abbildung 3-13: Demographische- und Baselinecharakteristika der MPS IVA Patienten aus der MorCAP Studie [2]

Basierend auf diesen Daten wird im Folgenden von einem durchschnittlichen Körpergewicht der MPS IVA Patienten von 24,5 kg ($\pm 12,85$) ausgegangen, welches auch als Grundlage zur Berechnung der Defined Daily Dose (DDD) verwendet wird.

Bei der Berechnung der DDD, die bislang nicht von der WHO für Elosulfase alfa festgelegt worden ist, wird alternativ das durchschnittliche Körpergewicht zugrunde gelegt, das bei den Patienten der MorCAP Studie erhoben worden ist, um die Größen- und Gewichtsunterschiede der Patienten je nach Alter zu berücksichtigen. Ein durchschnittliches Gewicht von 24,5 kg führt zu einem durchschnittlichen (wöchentlichen) Verbrauch von 49 mg ($\pm 25,7$) pro Anwendung. Daraus resultiert eine DDD von 6,98 mg ($\pm 3,66$) täglich. In den nachfolgenden Berechnungen wird mit einem gerundeten Wert von 7 mg (± 4) / Tag gerechnet.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Elosulfase alfa (5 ml / 5 mg)	959,22	957,45 [1,77] ¹
1: Enthält den Apothekenrabatt von 1,77 €. Der Pflichtrabatt von 7% des pharmazeutischen Unternehmers entfällt, da dieser bei den Preisverhandlungen bereits im Listenpreis berücksichtigt wurde.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt gemäß der Lauer-Taxe vom 1. August 2017 750,00 Euro pro Durchstechflasche mit 5 ml Inhalt [6]. Daraus resultiert unter Einbezug der Handelsstufen und der gesetzlichen Mehrwertsteuer ein

Apothekenverkaufspreis von 959,22 Euro. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte setzen sich zusammen aus dem Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 Euro. Der Herstellerrabatt von 7% gemäß § 130a SGB V gilt in diesem Fall nicht, da er bei der Preisverhandlung in der frühen Nutzenbewertung bereits berücksichtigt wurde und im ApU reflektiert wird. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein GKV Preis von 957,45 Euro pro Durchstechflasche Elosulfase alfa.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Elosulfase alfa	MPS IVA Patienten	Vorbehandlung mit Antihistaminika	1	52
		Infusionslösung	1	52
		Grundpauschale lt. EBM 01321	1	4
		Infusion lt. EBM 02101	1	52
		Versichertenpauschale 04000 (Pädiatrie)	1	52
		Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen 04220 (Pädiatrie)	1	52
		Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen 04221 (Pädiatrie)	1	52

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusatzkosten der Behandlung mit Elosulfase alfa entstehen durch die wöchentlichen Infusionen mit einer Dauer von ca. vier Stunden und der notwendigen bzw. empfohlenen Begleitmedikation insbesondere mit Antihistaminika mit oder ohne Gabe von Antipyretika [1]. Die Gabe von Antipyretika findet in der folgenden Berechnung jedoch keine Berücksichtigung, da es sich bei Antipyretika überwiegend um over the counter (OTC)-Medikamente handelt, die nicht zulasten der GKV abgerechnet werden können.

Für die Infusionsleistung sowie die Beobachtung und Betreuung der MPS IVA Patienten, die auf eine Enzymersatztherapie angewiesen sind, existieren keine eigenen Abrechnungsziffern im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) zur Vergütung dieser speziellen ärztlichen Leistungen im ambulanten Bereich [7]. Obwohl länger dauernde Infusionen mit Arzneimitteln in anderen Indikationsbereichen, etwa der Humanes Immundefizienz Virus (HIV) Therapie, in

der Onkologie oder der Schmerztherapie separate Leistungsziffern vorsehen, sind Enzyersatztherapien im EBM nicht besonders kalkuliert.

Basierend auf dem aktuellen EBM 2017 lassen sich daher für die wöchentliche Infusion und die begleitenden Maßnahmen die üblichen Ziffern der Versichertenpauschale bzw. dem Zuschlag der Versichertenpauschale pro Behandlungsfall abrechnen. Wir beziehen uns im Folgenden auf die Abrechnungspositionen der Kinder- und Jugendmedizin, da ein Großteil der MPS IVA Patienten aufgrund der Altersverteilung zu den Kindern und Jugendlichen zählen [7].

Neben der quartalsweise anfallenden Grundpauschale für die Behandlung sieht der EBM weitere Leistungen vor, die unmittelbar je Behandlungsfall in Bezug auf die wöchentliche Infusion abgerechnet werden können. Zum einen betrifft dies die Infusion selbst, zum anderen die Versichertenpauschale und den Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen. Wird die Leistung von einem fachlich spezialisierten Arzt erbracht, so kann zusätzlich ein Aufschlag von 60% auf die Leistungsziffern abgerechnet werden. Die hier aufgeführten ärztlichen Leistungen werden so betrachtet, als könnten die ausgewiesenen Euro-Beträge ohne Einschränkung abgerechnet werden. Weitere Leistungen, die im Rahmen der kontinuierlichen Betreuung der MPS IVA Patienten im Rahmen der Diagnostik und Behandlung anfallen, die aber nicht unmittelbar in Zusammenhang mit der Infusion von Elosulfase alfa stehen, werden nicht aufgeführt.

Aufgrund der Komplexität und Schwere der MPS IVA Erkrankung findet die interdisziplinäre, multimodale Behandlung der Patienten häufig in spezialisierten Zentren statt. In vielen Fällen handelt es sich um Universitätskliniken oder spezialisierte Kliniken und Ambulanzen. Ambulante Leistungen können von Krankenhäusern nur ausnahmsweise im Rahmen besonderer Regelungen erbracht werden. Dazu zählen einerseits Ermächtigungen einzelner Klinikärzte oder Institute zur Erbringung von ambulanten Leistungen, andererseits die Betreuung der Patienten in zugelassenen Sozialpsychiatrischen Zentren gem. § 119 SGB V. Des Weiteren kann eine Behandlung der Patienten im Rahmen der Leistungen von Hochschulambulanzen stattfinden (§ 117 SGB V). In Zusammenhang mit stationären Aufenthalten können ggf. auch vor- und nachstationäre Leistungen abgerechnet werden.

MPS-Erkrankungen zählen nicht zu dem Katalog der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung gem. § 116b SGB V, obwohl die Kriterien des Gesetzgebers eine Zuordnung zu diesem Versorgungsbereich eigentlich nahelegen [8, 9]. Die Abrechnung der Hochschulambulanzen folgt einer anderen Systematik, die gem. § 117 SGB V zwischen den Kliniken und den Landesverbänden der Krankenkassen vereinbart wird und regional unterschiedliche Größenordnungen annehmen kann. Meist werden Quartalspauschalen pro Fall vereinbart. Die Vergütung der Hochschulambulanzen sieht keine explizite Abrechnung der wöchentlichen Infusionsleistungen für MPS IVA Patienten vor.

Damit ergibt sich die Situation, dass sich die Abrechnung der ärztlichen Leistungen zur Applikation von Elosulfase alfa formal an den Vergütungsziffern des EBM orientieren muss. Sowohl niedergelassene Ärzte als auch ambulant tätige Krankenhausärzte müssen gemäß ihrer Zulassung nach den vorgegebenen EBM Ziffern abrechnen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Arzneimittelkosten	
Antihistaminika Fenistil Injektionslösung Ampullen 5 St.	1 Ampulle = $(17,47 \text{ (AVP)} - 1,77 \text{ €} - 1,24 \text{ €}) / 5$ = 2,89 € (inkl. Rabatte) [10]
Natriumchloridlösung 0,9% 20x500 ml ¹	1 Infusionsbeutel = $(51,62 \text{ (AVP)} - 2,58 \text{ €} - 4,54) / 20 = 2,23 \text{ €}$ (inkl. Rabatte) [11]
Infusionsleistung + Zuschlag für fachärztliche Leistung 60%	
01320 (pro Quartal)	$9,69 * 1,6 * 4/52 = 1,20 \text{ €}$ / Woche [7]
02101(pro Fall)	$16,53 \text{ €} * 1,6 = 26,45 \text{ €}$ [7]
04000 (pro Fall) gewichtet nach Altersklassen aus MorCAP 0 – 4 Jahre 5 – 18 Jahre 19 – 54 Jahre 55 – 75 Jahre	$24,85 \text{ €} * 45/325 * 1,6$ + $15,80 \text{ €} * 211/325 * 1,6$ + $12,85 \text{ €} * 69/325 * 1,6$ + $16,53 \text{ €} * 0/325 * 1,6$ = 26,28 € (gewichtetes Mittel) [7]
04220 (pro Fall)	$13,69 \text{ €} * 1,6 = 21,90 \text{ €}$ [7]
04221 (pro Fall)	$4,21 \text{ €} * 1,6 = 6,74 \text{ €}$ [7]
1: Gemäß Fachinformation soll das Gesamtvolumen der 0,9% Natriumchloridlösung anhand des Körpergewichts bestimmt werden. Patienten unter 25 kg erhalten ein Gesamtvolumen von 100 ml. Patienten mit 25 kg und mehr erhalten ein Gesamtvolumen von 250 ml. Da die nächstliegende verfügbare Packungsgröße laut Lauertaxe 500 ml sind, wird diese Packungsgröße für alle Patienten zugrunde gelegt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die mit der Behandlung mit Elosulfase alfa verbundenen zusätzlichen GKV Leistungen lassen sich in Arzneimittelkosten einerseits und ärztliche Leistungen andererseits differenzieren [1]. Die notwendige Ko-Medikation vor der Infusion von Elosulfase alfa besteht in der Gabe von Antihistaminika, die vorzugsweise intravenös verabreicht werden. Eine Packung Fenistil

Injektionslösung mit 5 Ampullen kosten aktuell lt. Lauertaxe 17,47 Euro, so dass für eine Ampulle, die zur Behandlung eines Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 25 kg erforderlich ist, ein Preis von 2,89 Euro (inkl. der Rabatte) angenommen wird [10]. Alternativ könnte Prednisolon intravenös verwendet werden. Eine Ampulle Solu Decortin H 50 mg (Merck) bezogen auf ein Körpergewicht von 25 kg kostet 11,80 Euro [12].

Paracetamol als Antipyretikum in oraler Form zur Fiebersenkung oder vor Fieber schützend ist ein freiverkäufliches Präparat. Eine Packung Paracetamol Ratiopharm 500 mg mit 20 Stück kostet 1,34 Euro, so dass eine Tablette ca. 6 ct. kostet, wenn die gesetzlichen Rabatte bereits einkalkuliert werden [13]. Da dieses Medikament nicht zulasten der GKV abgerechnet werden kann, wird es nicht in die weitere Berechnung aufgenommen.

Gemäß Fachinformation muss Elosulfase alfa muss isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke mittels aseptischer Technik verdünnt werden [1]. 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. Da die nächstliegende verfügbare Packungsgröße von Natriumchlorid 0,9% laut Lauertaxe 500 ml sind, wird diese Packungsgröße für alle Patienten zugrunde gelegt. Nach Abzug der Rabatte kostet ein 500 ml Infusionsbeutel Natriumchlorid 0,9% 2,23 Euro [11].

Die ärztlichen Gebührenpositionen ergeben sich anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes. Neben der Grundpauschale (01320) und der Gebührenordnungsposition für die Infusion (02101), können eine Versichertenpauschale (04000) sowie Zuschläge für die Behandlung chronischer Patienten (04220 und 04221). Für die Quartalspauschale pro Woche wird ein Durchschnittswert von 0,75 Euro angenommen. Die Infusionsleistung (02101) wird laut EBM mit 16,53 Euro vergütet. Die Zusatzpauschalen zur Behandlung chronischer kranker Patienten betragen 13,69 Euro und 4,21 Euro. Da die Gebührenordnungsposition (GOP) 04000 nach Altersgruppen gestaffelt ist, verwenden wir zur Berechnung eines Durchschnittswertes die Anzahl der Patienten nach Altersklassen, die in der MorCAP Studie [2] dargestellt sind. Von 325 Patienten sind 45 im Alter zwischen 0 – 4 Jahren, 127 zwischen 5 – 11 Jahren, 84 zwischen 12 – 18 Jahren und 69 älter als 18 Jahre. Als gewichteter Durchschnitt für die GOP resultiert daraus ein Betrag von 16,43 Euro als Versichertenpauschale pro Behandlungsfall. Sofern es sich bei den behandelnden Ärzten um Fachärzte der Kinder- und Jugendmedizin handelt, lässt sich für die angegebenen GOP aus dem EBM Kapitel ein Aufschlag von 60% erheben [7].

In der Summe resultiert daraus eine Vergütung für die ärztliche Leistung in Zusammenhang mit der Infusion von Elosulfase alfa von 82,57 Euro (51,61 Euro ohne Aufschlag). Die Arzneimittelkosten betragen pro Sitzung 5,12 Euro (Antihistaminika, Natriumchlorid).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle

3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Elosulfase alfa	MPS IVA Patienten	Antihistaminika	150,28 €	9.016,80 € [8.155,12-9.918,48]
		Natriumchlorid-lösung	115,70 €	6.942,00 € [6.247,80-7.636,20]
		EBM Ziffer 01320	62,40 €	3.744,00 € [3.369,60-4.118,40]
		EBM Ziffer 02101	1.375,30 €	82.517,76 € [74.265,98-90.769,54]
		EBM Ziffer 04000	1.366,71 €	82.002,43 € [73.802,19-90.202,68]
		EBM Ziffer 04220	1.139,01 €	68.340,48 € [61.506,43-75.174,53]
		EBM Ziffer 04221	350,27 €	21.016,32 € [18.914,69-23.117,95]

Entsprechend der oben vorgestellten Kostenaufstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden zur Berechnung der Gesamtkosten die Einzelposition jeweils auf 52 Infusionen pro Jahr bezogen (abgesehen von der Quartalspauschale). Die Größe der GKV Population liegt – wie oben beschrieben – bei 60 Patienten (54 – 66 Patienten).

Es wird angenommen, dass jeweils Antihistaminika zur Prophylaxe allergischer Reaktionen gegeben werden.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Elosulfase alfa (5ml / 5mg)	MPS IVA Patienten	502.433,66 € [253.496,66-801.158,06] ¹	30.146.019,79 € [27.131.471,81-33.160.621,77] ²
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. 1: Basierend auf einem Durchschnittsgewicht von 25 kg [SD +/- 12,85] und einer Dosis von 2 mg/kg gerundet auf ganze Packungen ergeben sich im Durchschnitt 10 Packungen (5-16) pro Behandlung pro Patient. Inklusive 4.559,66 € für zusätzlich notwendige GKV Leistungen. 2: Berechnung basiert auf 60 Patienten (54-66) in der GKV Population. Zur Angabe der Spanne wurde der Durchschnitt der Jahrestherapiekosten berücksichtigt, da in der Angabe der GKV Population bereits ein Unsicherheitsfaktor von 10% berücksichtigt wurde. Inklusive 4.559,66 €/Patient für zusätzlich notwendige GKV Leistungen.			

Die Jahrestherapiekosten zur Behandlung eines MPS IVA Patienten mit Elosulfase alfa betragen bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 25 kg (entsprechend 10 Durchstechflaschen) 497.874,00 Euro. Diese setzen sich zusammen aus dem Erstattungspreis pro Packung von 957,45 Euro * 10 Durchstechflaschen * 52 Behandlungen. Zusätzlich werden 4.559,66 Euro für zusätzlich notwendige GKV Leistungen fällig.

Somit ergeben sich jährliche Gesamtkosten von 502.433,66 €. Da das Körpergewicht der Patienten heterogen ist (entsprechend einer Standardabweichung des Gewichts von +/- 12,85 kg), variieren die geschätzten Gesamtkosten pro Patient zwischen 253.496,66 Euro und 801.158,06 Euro [5].

Zur Berechnung der Spanne der Gesamtkosten für die GKV Population wurde das Durchschnittsgewicht von 25 kg, sowie ein Unsicherheitsfaktor von 10% für die Anzahl der Patienten in der GKV Population berücksichtigt. Bei 54-66 Patienten betragen die Gesamtkosten bei einem durchschnittlichen Gewicht von 25 kg für die GKV 27.131.471,81 Euro bis 33.160.621,77 Euro pro Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit gibt es keine zugelassene therapeutische Alternative zur Behandlung von MPS IVA. Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersklassen mit dieser Diagnose. Aufgrund der Schwere der Erkrankung, verbunden mit zunehmender Behinderung, Einschränkung der Ausdauer und Mobilität sowie frühzeitiger Mortalität steht zu erwarten, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten nach Diagnose der MPS IVA die Therapieoption nutzen werden, um eine progrediente Entwicklung des Krankheitsverlaufes zu vermindern oder zu korrigieren. Erwartungsgemäß gibt es immer einen Anteil an Patienten, die aus ethischen oder persönlichen Gründen eine Therapie ablehnen. Anhand aktueller Verkaufszahlen ist ersichtlich, dass etwa 40 MPS IVA Patienten mit Elosulfase alfa therapiert werden (unter Annahme eines Durchschnittsgewichts von 25 kg).

Kontraindikationen

Als Kontraindikation gilt eine schwere oder lebensbedrohliche Hypersensibilisierung gegenüber der aktiven Substanz oder gegenüber einem der Inhaltsstoffe der Lösung, sofern die Hypersensibilisierung nicht kontrollierbar ist. Bislang sind keine Fälle mit einer nicht beherrschbaren Hypersensibilisierung bekannt.

Immunogenität

Alle Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt worden sind, entwickelten spezifische Antikörper. Ca. 80% der Patienten entwickelten neutralisierende Antikörper, die die Bindung des Moleküls an den Mannose-6-phosphat-Rezeptor verhindern könnten. Die Wirksamkeitsstudien haben demgegenüber trotz des Auftretens von neutralisierenden Antikörpern keine Korrelation zwischen diesem Effekt und der Wirksamkeit von Elosulfase alfa gezeigt. Das Auftreten neutralisierender Antikörper steht auch nicht in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen, in Form von anaphylaktischen oder allergischen Reaktionen [1].

Therapieabbrüche

In der zulassungsrelevanten Studie MOR-004 war nur ein Therapieabbruch zu verzeichnen. Die Zahl der Patienten in der Studie lag bei Studienende bei über 99%, so dass mit einer geringen Rate an Therapieabbrüchen zu rechnen ist. Bis auf wenige Ausnahmen haben alle Patienten aus der pivotalen Studie MOR-004 den Übergang in die weiterführende, ab der 72-sten Woche nur noch einarmigen Verumstudie mit einer Dosierung von einmal wöchentlich Elosulfase alfa mitgemacht (Extension-Studie MOR-005) [10, 11].

Die Extensionsstudie zeigt zum einen, dass sich der Zustand der Patienten, die während der Studie mit Placebo oder zweimal wöchentlich mit BMN-110 behandelt worden sind, unter der zugelassenen Dosierung verbessert hat. Zum anderen kann beobachtet werden, dass die signifikanten Effekte auch über die Zeit erhalten bleiben, trotz des chronisch progredienten Verlaufs der MPS IVA Erkrankung.

Besondere Populationen

Aus den Studienergebnissen sind keine Ergebnisse erkennbar, die nahelegen würden, einzelne Populationen bzw. Subgruppen von der Therapie mit Elosulfase alfa auszuschließen. Vielmehr zeigt die MOR-004, dass alle Patienten bezogen auf den primären Endpunkt von der Therapie mit Elosulfase alfa gegenüber der Placebogruppe profitieren (siehe Modul 4: 4.3.1.3.2). Hinzu kommt die Empfehlung der Zulassungsbehörde, Patienten aller Altersklassen zu behandeln [1]. Dementsprechend wird auch die frühzeitige Behandlung mit Elosulfase alfa unmittelbar nach Diagnosestellung nahegelegt. Wie bei anderen MPS Erkrankungen wird die frühzeitige Therapie empfohlen, um eine irreversible Schädigung der Zellen durch Ablagerungen zu vermeiden [14].

Ambulant / stationär

Patienten mit MPS IVA werden im Allgemeinen im ambulanten Behandlungskontext von spezialisierten Ärzten, bestenfalls im Rahmen eines multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzeptes therapiert. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Vielzahl unterschiedlicher betroffener Organsysteme sind verschiedene interventionelle und supportive Maßnahmen zur Behandlung der Patienten notwendig. Diese bestehen zum Teil in chirurgischen Interventionen, zum Teil in unterstützenden Maßnahmen im ambulanten Bereich. Die Therapie mit Elosulfase alfa findet an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Betreuung statt und erfordert ein hohes Maß an Compliance durch die Patienten, die einmal pro Woche eine mehr als vierstündige Infusion erhalten. Die Weiterentwicklung der Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Definition von Qualitätsvoraussetzungen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung wäre ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Versorgungslage der Patienten mit MPS IVA. Zusätzlich sollten die Voraussetzungen für eine Erstattung von Elosulfase alfa im stationären Bereich – ähnlich wie bei anderen MPS Erkrankungen – geschaffen werden.

Insgesamt kann erwartet werden, dass ein Großteil der betroffenen Patienten mit MPS IVA mit Elosulfase alfa behandelt werden. Aus der Zulassung ergibt sich keine explizite Einschränkung der Patientenpopulation.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 0 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da für Patienten mit MPS IVA keine Behandlungsalternative verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass alle diagnostizierten Patienten das neue Arzneimittel nutzen werden. Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten ändern sich dementsprechend nicht. Die weitere Marktpenetration kann zum heutigen Zeitpunkt nicht abgeschätzt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen im Wesentlichen den offiziellen Unterlagen der EMA zur Zulassung von Elosulfase alfa. Die Angaben zu den Kosten von Elosulfase alfa und der zusätzlich Arzneimittel entstammen der Lauertaxe basierend auf den aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen. Die Zusammenstellung der Abrechnungsziffern für die ambulante Behandlung resultiert aus einer Analyse des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes, der durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung veröffentlicht wird.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioMarin. Fachinformation - Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016. *Data on file*.
2. Harmatz, Paul, Mengel, Karl Eugen, Giugliani, Roberto, Valayannopoulos, Vassili, Lin, Shuan-Pei, Parini, Rossella, Guffon, Nathalie, 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.
3. Montaña, A. M., Tomatsu, S., Gottesman, G. S., Smith, M. and Orii, T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007;30(2):165-174.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elosulfase alfa – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 237. 2014. Zuletzt aktualisiert: 19.08.2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-541/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf> . Aufgerufen am: 07.08.2017.
5. Harmatz, P. R., Mengel, K. E., Giugliani, R., Valayannopoulos, V., Lin, S. P., Parini, R., Guffon, N., et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):186-194.
6. Lauertaxe. Vimizim 1 mg/ml Konz.z.Her.e.Infusionslsg.Dsfl. 2017. *Data on file*.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2017. Zuletzt aktualisiert: 2. Quartal 2017. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2017.pdf . Aufgerufen am: 01.08.2017.
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2014. Zuletzt aktualisiert: 2014/03/27/. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf .

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie - ABK-RL_2011-12-15. 2011. Zuletzt aktualisiert: 2011/12/31/. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15.pdf . Aufgerufen am: 08.08.2017.

10. Lauertaxe. Fenistil 1 mg/ml Injektionslösung. 2017. *Data on file*.

11. Lauertaxe. Natriumchlorid 0,9% Braun Ecobag Infusionslsg. 2017. *Data on file*.

12. Lauertaxe. SOLU-DECORTIN H 50 mg Plv.u.LM z.H.e.Inj./Inf.L. 2017. *Data on file*.

13. Lauertaxe. PARACETAMOL AbZ 500 mg Tabletten. 2017. *Data on file*.

14. Algahim, Mohamed F. and Almassi, G. Hossein. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:45-53.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation von Vimizim sieht besondere Regelungen vor, die die qualitätsgesicherte Anwendung betreffen. Dies bezieht sich einerseits auf die Qualifikation der Ärzte, bei denen Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen vorliegen sollten, andererseits sollten die Einrichtung bzw. die Mediziner auf die Behandlung von Notfällen vorbereitet sein. „Die Behandlung mit Vimizim® 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“ [BioMarin, 2016].

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 (s. Abschnitt 4.4. der Zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels) [BioMarin, 2016].

Anaphylaktische und schwere allergische Reaktionen sind bei einem intravenös applizierten Protein nicht auszuschließen, so dass eine entsprechende medizinische Versorgung direkt verfügbar sein muss. In diesen Fällen muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine angemessene medizinische Behandlung begonnen werden. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards der Notfallversorgung zu befolgen. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen erlebt haben, sollte eine erneute Anwendung mit Vorsicht erfolgen [BioMarin, 2016].

Bei MPS IVA Patienten stellt die zervikale Rückenmarkskompression eine schwerwiegende Komplikation dar, die aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs auftreten kann. Daher sollten Patienten auf Anzeichen und Symptome dieser schwerwiegenden Komplikation beobachtet werden.

Für Patienten mit Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz und kardialen Beeinträchtigungen, sowie für schwangere und stillende Frauen existieren noch keine Sicherheitsdaten.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation in Abschnitt 6 zu entnehmen. Das Arzneimittel enthält neben der aktiven Substanz als sonstige Bestandteile Natriumacetat-Trihydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Argininhydrochlorid, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Das Arzneimittel ist kontraindiziert bei einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Elosulfase alfa oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten das Vimizim® nicht anwenden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die Haltbarkeit beträgt für ungeöffnete Durchstechflaschen 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.

Vimizim® sollte im Kühlschrank bei (2°C - 8° C) gelagert werden und sollte nicht eingefroren werden.

Bei Vimizim® handelt es sich um eine Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit einem Butyl-Stopfen und einer gebördelten Flipp-off Versiegelung (Aluminium) mit einem Schnappdeckel aus Kunststoff. Die Packungsgröße enthält 1 Durchstechflasche pro Umkarton.

Jede Durchstechflasche Vimizim® ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Vimizim® muss mittels aseptischer Technik verdünnt werden. Es kann ein Infusions-Set mit einem 0,2 µm-Filter Schlauchsystem verwendet werden.

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

Zubereitung der Vimizim-Infusion (aseptische Arbeitsweise ist anzuwenden)

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

1. 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 per kg = Patientendosis (mg)
- Patientendosis (mg) geteilt 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 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 sichtbare Partikel in der Lösung befinden.

5. Ein Volumen der Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, das dem zugegebenen Volumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus dem Infusionsbeutel aufgezo-gen und entsorgt werden.

6. Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezo-gen, 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte vorlegen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss Anforderungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im Rahmen eines Risikomanagement-Plans und zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung erfüllen, die im Anhang D der Zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels beschrieben sind [BioMarin, 2016].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss vor dem Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms mit den national zuständigen Behörden vereinbaren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal, von dem erwartet wird, dass es Vimizim anwendet und/oder verschreibt, mit dem Inverkehrbringen ein Schulungspaket erhält.

Das Schulungspaket muss Folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Gebrauchsinformation für den Patienten
- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören:

- die Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen
- Berechnung der Infusionsrate
- Risiko der Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen und die notwendigen Maßnahmen, um es zu minimieren:
 - sämtliche Patienten sollen 30-60 Minuten lang Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten
 - vor dem Infusionsbeginn
 - bei der Verabreichung von Vimizim soll angemessene medizinische Unterstützung einsatzbereit vorhanden sein
 - bei Bedarf die Infusion unverzüglich beendet und mit der angemessenen medizinischen Versorgung begonnen werden, wenn diese Reaktionen auftreten

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Erstellung eines MPS IVA-Erkrankungsregisters, um die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Elosulfase alfa zu beurteilen.	Abgabe des endgültigen Studienberichts: März 2025

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Analyse der Zulassungsunterlagen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioMarin. Fachinformation - Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2016. *Data on file.*