

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Vestronidase alfa (Mepsevii®)*

Ultragenyx Germany GmbH

## **Modul 2**

*Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen  
der Mukopolysaccharidose VII (Sly-Syndrom, MPS VII)*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Illustration des Vestronidase alfa Homotetramers.....	9
Abbildung 2-2: Zelluläre Aufnahme von Vestronidase alfa. ....	10
Abbildung 2-3: Dreidimensionale Struktur des GUSB-Proteins. ....	12
Abbildung 2-4: Intrazelluläre Halbwertszeit von Vestronidase alfa, gemessen in humanen MPS VII-Fibroblasten. ....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Asn	Asparagin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO-Zellen	<i>Chinese hamster ovary</i> , Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters
ERT	<i>Enzyme replacement therapy</i> , Enzymersatztherapie
GAGs	Glykosaminoglykane
Glu	Glutaminsäure
GUSB	$\beta$ -Glucuronidase
h	<i>Hour</i> , Stunde
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
L	Liter
Lys	Lysin
$\mu$ g	Mikrogramm
M6PR	Mannose-6-Phosphat-Rezeptor
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MPS	Mukopolysaccharidose
NIHF	<i>Non-immune hydrops fetalis</i> , nicht-immunologischer Hydrops fetalis
PZN	Pharmazentralnummer
Ser	Serin
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
Tyr	Tyrosin
uGAG	urinäre GAG

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z.B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Vestronidase alfa
<b>Handelsname:</b>	Mepsevii®
<b>ATC-Code:</b>	A16AB18

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14361546	EU/1/18/1301/001	2 mg/ml	1 Durchstechflasche mit jeweils <b>5 ml</b> Infusionslösungs-konzentrat (2 mg/ml), die 10 mg Mepsevii® enthalten.

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Mukopolysaccharidosen

Mukopolysaccharidosen (MPS) sind schwere, angeborene Stoffwechselerkrankungen, die zu der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten gehören. MPS-Erkrankungen zeichnen sich durch eine Dysfunktion von lysosomalen Hydrolasen im Lysosom aus: Aufgrund eines Gendefekts können spezifische, lysosomale Hydrolasen, die für den Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG) notwendig sind, nicht oder nur vermindert gebildet werden. GAGs sind lange, lineare, heterogene Polysaccharide, die aus sich wiederholenden Disaccharid-Einheiten bestehen und ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix sind. Sie sind an der zellulären Signaltransduktion, der Zellentwicklung sowie der Zellproliferation beteiligt (1). Die sich aufgrund der enzymatischen Dysfunktion in den Lysosomen anreichernden GAGs führen zu weitreichenden Zell-, Gewebe- und Organschäden, bis hin zum vollständigen Organversagen (2). Abhängig davon, welches lysosomale Enzym von dem Defekt betroffen ist, ist der Katabolismus von Dermatansulfat, Heparansulfat, Keratansulfat, Chondroitinsulfat oder Hyaluronan einzeln oder in Kombination betroffen (2, 3). Insgesamt lassen sich hinsichtlich der biochemischen und klinischen Merkmale verschiedene MPS-Formen unterscheiden. Grundsätzlich handelt es sich bei MPS um heterogene Systemerkrankungen, die bei Patienten ein Spektrum an klinischen Symptomen in multiplen Organen ausbilden. Insbesondere sind das Skelettsystem, das Herz, die Lunge, die Milz, die Leber, die Augen und das zentrale Nervensystem betroffen. Die progrediente Ablagerung von GAGs führt unter anderem fast immer zu Skelettdeformitäten und damit verbundenen schweren Bewegungseinschränkungen, mentaler Retardierung, auffälligen, groben Gesichtszügen und Minderwuchs sowie häufig zu Leber- und Milzvergrößerungen, rezidivierenden Infekten der Atemwege und des Mittelohrs sowie eingeschränktem Sehvermögen. Vor allem die aufgrund neuronaler Schäden fortschreitende psychomotorische und allgemeine mentale Retardierung führt zu einer sehr hohen Krankheitslast in MPS-Patienten (3, 4). Die immer weiter fortschreitende MPS-Erkrankung führt weiterhin zu einer geringen Lebenserwartung (3). Die meisten Patienten erreichen das Erwachsenenalter nicht.

### MPS VII und die $\beta$ -Glucuronidase

Die MPS VII (auch bekannt als Sly-Syndrom) ist eine sehr seltene, progressive lebensverkürzende Erkrankung und zeichnet sich durch eine verminderte Aktivität der  $\beta$ -Glucuronidase in den Lysosomen aus (5). Ursächlich für die Erkrankung ist eine autosomal rezessiv vererbte genetische Mutation im GUSB-Gen, die zu einem Mangel an lysosomaler  $\beta$ -Glucuronidase-Aktivität führt. Die  $\beta$ -Glucuronidase ist am lysosomalen Abbau der Glykosaminoglykane (GAG) Dermatansulfat, Heparansulfat und Chondroitinsulfat beteiligt (2), indem sie terminale  $\beta$ -Glucuronsäurereste vom nicht-reduzierenden Ende der GAG-Metaboliten abspaltet (6). Fehlt die enzymatische Aktivität der  $\beta$ -Glucuronidase, so akkumulieren die GAG-Metabolite in den Lysosomen verschiedener Gewebe, was im Laufe der Zeit zu einer zunehmenden Schädigung und einem Funktionsverlust der Organe führt (7). Die exzessive Akkumulation führt darüber hinaus zur Sekretion der partiell degradierten GAGs in den Blutstrom und schließlich zur Exkretion über den Urin (8).

Da es sich um eine Erkrankung mit stets progressivem Verlauf handelt, stellt die MPS VII-Erkrankung ein Krankheitskontinuum dar, das aufgrund der Akkumulation der GAGs sowohl mit schweren Organschäden und neuronalen Schädigungen als auch mit einer sehr eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht. Die klinische Manifestation und Progression von MPS VII erstrecken sich über ein breites klinisches Spektrum. Die meisten Patienten mit MPS VII leiden an mentaler Retardierung, an Skelettdeformitäten, die die Mobilität und die motorischen Fähigkeiten der Patienten immens einschränken, an Leber- und Milzvergrößerungen sowie an Minderwuchs (7). Des Weiteren leiden MPS VII-Patienten häufig an Herzerkrankungen, sowie Hornhauttrübungen, die sich negativ auf die Sehfähigkeit auswirken und im weiteren Verlauf zur Erblindung führen können. Außerdem können MPS VII-Patienten an rezidivierenden Infektionen des Mittelohrs sowie der Atemwege und Verdickungen der Weichgewebe im Mund- und Rachenraum leiden (7). Beeinträchtigungen der Atemwege, die u.a. durch vergrößerte Rachenmandeln und Rachenmandelwucherungen sowie durch Infektionen und Anomalien der Luftröhre verursacht werden, führen zu progressiven Lungenerkrankungen, die sich negativ auf die Lungenfunktion auswirken und wiederum Schlafapnoen und Lungeninsuffizienzen verursachen können (2, 4). Aufgrund der Vielzahl der klinischen Symptome sowie deren starker Progression, wird die Funktionsfähigkeit der MPS VII-Patienten zunehmend eingeschränkt, sodass es mit fortschreitender Krankheit zu einer verminderten Selbstständigkeit und zu einer eingeschränkten Unabhängigkeit der Patienten kommt. Je nach individuellem Verlauf sind MPS VII-Patienten früher oder später durchgehend pflegebedürftig und auf eine kontinuierliche, professionelle Betreuung angewiesen. Die klinischen Manifestationen können in MPS VII-Patienten zu einer geringeren Belastbarkeit, eingeschränkter Mobilität, Schmerzen und erhöhter Fatigue führen, die sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und auf die Fähigkeit zu Aktivitäten des täglichen Lebens auswirken.

Föten bilden in vielen Fällen einen nicht-immunologischen Hydrops fetalis („non-immune hydrops fetalis“ – NIHF) aus, der durch eine seröse Flüssigkeitsansammlung in verschiedenen Körperhöhlen (Brustfell, Bauchfell und Herzbeutel) und in den Weichteilen gekennzeichnet ist. Dies führt meist dazu, dass die Föten bereits *in utero* versterben oder als Säuglinge nur wenige



Monate überleben. Das mediane Überleben postnatal diagnostizierter Patienten wird auf Grund des sehr frühen Versterbens schwer betroffener Patienten auf lediglich 42 Monate geschätzt (9). Zu den häufigsten Todesursachen gehören Komplikationen im Zusammenhang mit dem Hydrops fetalis, obstruktive Atemwegs- und Herzerkrankungen (u.a. Herzinfarkt) sowie Lungen- und Nierenversagen (7).

Eine symptomatische, mitunter palliative Behandlung war bisher die Standardtherapie für MPS VII-Patienten, die eine Reihe an unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen umfasst, wie die Entfernung vergrößerter Rachenmandeln, Erweiterung der Herzklappen, Korrekturen im Nabel- und / oder Leistenbereich, Operationen des Hüftgelenks, Hornhauttransplantationen, operative Dekompressionen sowie orthopädische Eingriffe (7, 10). Die Operationen, die zudem oftmals wiederkehrend sind, stellen eine hohe Belastung für die Patienten dar und bergen große Risiken in sich. Zusätzlich zu den chirurgischen Eingriffen sind meist unterstützende Maßnahmen, wie Druckbeatmung mit Sauerstoffzufuhr, logopädische Therapien, Physiotherapie zum Erhalt der Gelenkbeweglichkeit oder der Gebrauch von Hörhilfen und Rollstühlen notwendig. Die symptomatische Behandlung kann zudem nur eine begrenzte Besserung oder Stabilisierung der Symptome erreichen, das Fortschreiten der Krankheit wird jedoch insgesamt nicht aufgehalten, sodass die MPS VII-Erkrankung progressiv verläuft und sich lebensverkürzend auswirkt. Auf Grund dieser Umstände besteht für Patienten mit MPS VII ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf, dem durch die Behandlung einer Enzyersatztherapie mit Vestronidase alfa begegnet wird.

Vestronidase alfa ist die erste und bisher einzige spezifische, kausale Therapie für MPS VII-Patienten. Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen  $\beta$ -Glucuronidase und ersetzt somit das fehlende Enzym, welches für die Spaltung der GAGs notwendig ist. Vestronidase alfa baut die akkumulierten GAGs ab und verhindert die weitere Akkumulation der GAGs in den Lysosomen.

### **Wirkmechanismus von Vestronidase alfa**

#### *Grundlagen der Wirkstoffentwicklung*

Vestronidase alfa ist die erste spezifische Enzyersatztherapie für MPS VII. Dabei handelt es sich um die rekombinante Form der humanen  $\beta$ -Glucuronidase, die alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht über vier Stunden als intravenöse Infusion verabreicht wird. Vestronidase alfa ersetzt das in MPS VII-Patienten aufgrund des oben beschriebenen Defekts verminderte aktive Enzym  $\beta$ -Glucuronidase exogen und führt so zum Abbau der akkumulierten GAGs. Die weitere Akkumulation der GAGs Dermatan sulfat, Heparan sulfat und Chondroitin sulfat wird verhindert.

Für vier weitere Mukopolysaccharidosen sind bereits Enzyersatztherapien in Deutschland zugelassen: Aldurazyme® (Laronidase) ist seit 2003 für die Behandlung der MPS I zugelassen (11-13), Naglazyme® (Galsulfase) ist seit 2006 für die Behandlung der MPS VI zugelassen (14, 15), Elaprase® (Idursulfase) ist seit 2007 für die Behandlung der MPS II zugelassen (16, 17), und Vimizim® (Elosulfase alfa) ist seit 2014 für die Behandlung der MPS IVA zugelassen (18, 19).

*Herstellung von Vestronidase alfa*

Vestronidase alfa ist die rekombinante Form der humanen  $\beta$ -Glucuronidase (GUSB) und wird in einer immortalisierten Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters, den sogenannten CHO-Zellen (Chinese hamster ovary (CHO)), produziert. Das rekombinante Glykoprotein wird zunächst als Vorstufe mit 651 Aminosäuren inklusive einer N-terminalen Signalpeptidsequenz von 22 Aminosäuren und vier potentiellen Glykosylierungsstellen exprimiert. Das GUSB-Protein wird zunächst im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat posttranslational modifiziert (unter anderem Entfernung der Signalpeptidsequenz, Glykosylierung und proteolytische Prozessierung) und schließlich von den Zellen sekretiert. Die aufgereinigte Vestronidase alfa liegt als Homotetramer vor. Jedes Monomer besteht aus 629 Aminosäuren, hat ein Molekulargewicht von etwa 72,5 kDa, und enthält vier N-Glykosylierungsstellen (Asn173, Asn272, Asn420, Asn631) sowie fünf Cysteinreste, von denen einer an der Bildung einer Disulfidbrücke zwischen den Monomeren beteiligt sein kann (Abbildung 2-1). Die Verwendung von CHO-Zellen zur kommerziellen Produktion von rekombinanten Proteinen für den therapeutischen Einsatz ist weit verbreitet (20). Die Produktion und biochemischen Eigenschaften der rekombinanten Form der humanen GUSB wurden zudem mithilfe der Synthese in Babyhamsternierenzellen erfolgreich getestet (21).

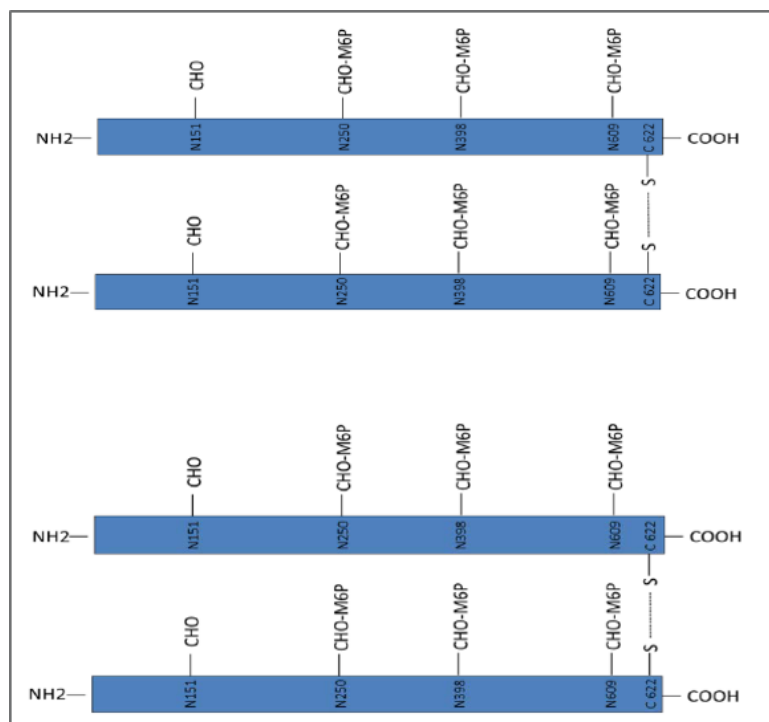


Abbildung 2-1: Illustration des Vestronidase alfa Homotetramers.

CHO = N-glykosylierte Asparaginreste, CHO-M6P = N-glykosylierte Asparaginreste mit Mannose-6-Phosphat, -S-S- = potentielle inter-Monomer Disulfidbrücke. Quelle: Ultragenyx Dokument (22)

### *Aufnahme in die Zellen*

Vestronidase alfa wird intravenös appliziert, über den Blutkreislauf verteilt und von den Zellen über Bindung an den membranständigen Kationen-unabhängigen Mannose-6-Phosphat-Rezeptor (M6PR) endozytotisch aufgenommen (Abbildung 2-2). Dabei wird die Rezeptorbindung über die Mannose-6-Phosphat-Erkennungssequenz am N-Terminus des Enzyms vermittelt. Auch das native Enzym wird zellintern aus dem Golgi-Apparat kommend über diese Mannose-6-Phosphat-Reste zum Lysosom gelenkt. Zudem kann Vestronidase alfa auch über den Kationen-abhängigen M6PR in Zellen aufgenommen werden. Dies findet vor allem in den phagozytotisch aktiven Zellen des retikuloendothelialen Systems inklusive der Milz, den Kupffer-Zellen in der Leber und den zirkulierenden Makrophagen im Plasma statt (23). Vestronidase alfa wird nach der endozytotischen Aufnahme in die Zellen in die Lysosomen transportiert (24, 25). Erst dort wird das Enzym bedingt durch den geringen pH-Wert im Lumen des Lysosoms enzymatisch aktiv. Die Enzymaktivität von Vestronidase alfa zeigt ein Optimum bei pH-Wert 4,0 bis 4,5 (23). Daher ist eine Aktivität außerhalb des Lysosoms oder außerhalb der Zelle nicht zu erwarten.

Beide oben beschriebenen Aufnahmewege tragen zur therapeutischen Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei und sind verantwortlich für die Verteilung im Gewebe.

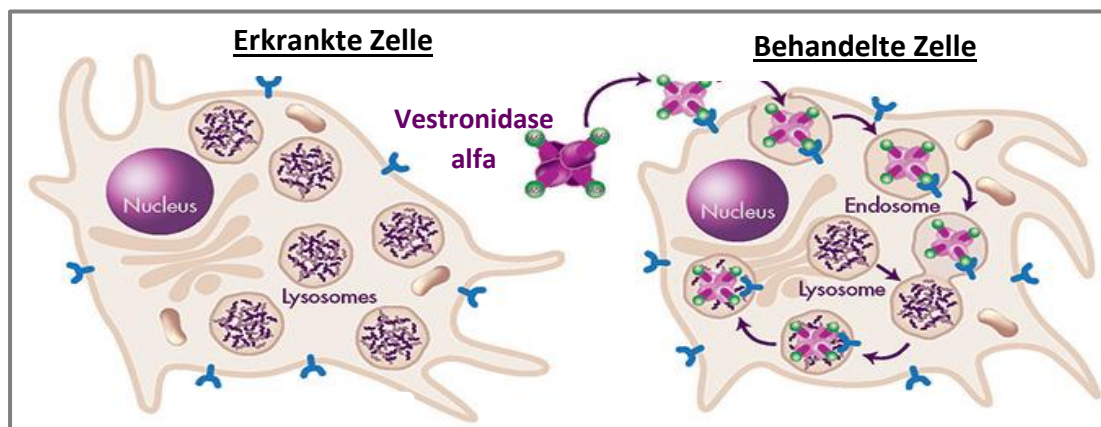


Abbildung 2-2: Zelluläre Aufnahme von Vestronidase alfa.

Quelle: Modifiziert aus Ultragenyx Bericht 2017 (26).

Im murinen MPS VII-Modell konnte an adulten Tieren gezeigt werden, dass die Aufnahme von Vestronidase alfa über den Kationen-unabhängigen M6PR in zahlreichen Geweben erfolgt, darunter in der Leber, der Milz, den Nieren, dem Knochenmark und der Lunge (24, 25, 27), was entscheidend für eine maximale Wirksamkeit der Therapie ist. In Geweben wie etwa der Leber (wo die vorwiegende Aufnahme erfolgt), der Milz, den Nieren oder dem Knochenmark führt die Behandlung mit Vestronidase alfa zu einer moderaten bis deutlichen Reduktion an lysosomalen GAG-Ablagerungen (24). Diese Reduktion an abgelagerten GAGs korreliert mit einer Verbesserung der klinischen Symptome der MPS VII inklusive einer deutlichen Verbesserung des Knochenstoffwechsels und der Hörfähigkeit, einer Reduktion des pathologischen Leber und Milzvolumens sowie einer Steigerung der Überlebensdauer (28-30).

Die beobachteten Effekte korrelieren sowohl mit der verabreichten Dosis als auch mit der Behandlungsdauer (25).

In den klinischen Studien mit Vestronidase alfa diente die urinäre GAG (uGAG) Ausscheidung dabei als direkter pathophysiologischer Marker für die MPS VII-Krankheitsaktivität. Um die Korrelation zwischen dem uGAG-Level und der Reduktion pathologischer Gewebefunde zu bestätigen, wurde eine Studie mit dem MPS VII-Mausmodell, das immuntolerant für die humane GUSB ist, durchgeführt (31). Nach achtwöchiger intravenöser Behandlung mit Vestronidase alfa waren sowohl eine Reduktion krankheitsspezifischer Biomarker im Serum und im Urin als auch eine Verringerung der lysosomalen GAG-Ablagerungen im Gewebe zu beobachten.

#### *Wirkmechanismus von Vestronidase alfa*

Im Lysosom katalysiert Vestronidase alfa den Abbau der akkumulierten GAG-Metaboliten, indem es, wie das native Enzym, die terminalen  $\beta$ -Glucuronsäurereste ausschließlich vom nicht-reduzierenden Ende der GAG-Metaboliten abspaltet (6). Der Abbau der GAG-Ablagerungen in den Lysosomen führt wiederum zu einer Verbesserung der allgemeinen Zellfunktion und zu einer Verlangsamung oder einem Abstoppen der Krankheitsprogression.

Die Proteinstruktur sowie der Katalysemechanismus der GUSB wurden in den vergangenen Jahrzehnten intensiv untersucht (Abbildung 2-3):

Die kinetisch aktive Form der GUSB ist ein Homotetramer, wobei auch die dimere Form enzymatische Aktivität zeigt (21). Die Substratspezifität der GUSB wird maßgeblich durch die Aminosäurereste Tyr509, Ser557, Asn566 und Lys568 im aktiven Zentrum des Enzyms determiniert. Das Substrat (der terminale  $\beta$ -Glucuronsäurerest des nicht-reduzierenden Endes eines GAG-Metaboliten) bindet im aktiven Zentrum ohne dessen Struktur zu verändern. Zwischen dem Substrat und dem Enzym werden dabei acht intramolekulare Wasserstoffbrücken gebildet. Ortsgerichtete Mutagenesestudien haben gezeigt, dass verschiedene Mutationen an den beteiligten Aminosäureresten zu einem Verlust der Substratspezifität führen (23, 32).

Eine Analyse der Kristallstruktur der GUSB hat ergeben, dass die Aminosäurereste Glu451, Glu540 und Tyr504 im aktiven Zentrum des Enzyms eine optimale Position für die katalytische Reaktion einnehmen (6). Dabei wird ein präziser zweischrittiger Katalysemechanismus postuliert: Zuerst findet ein nukleophiler Angriff einer der Carboxygruppen auf das anomere Zentrum des Substrats (den terminalen  $\beta$ -Glucuronsäurerest des nicht-reduzierenden Endes eines GAG-Metaboliten) statt. Im nächsten Schritt wird das Intermediat hydrolysiert, indem die glykosidische Bindung im Substrat mittels Basen-katalysierten Angriffs von  $H_2O$  aufgespalten wird. In beiden Schritten werden dabei Übergangszustände mit Oxocarbeniumion-Charakter gebildet (23, 33).

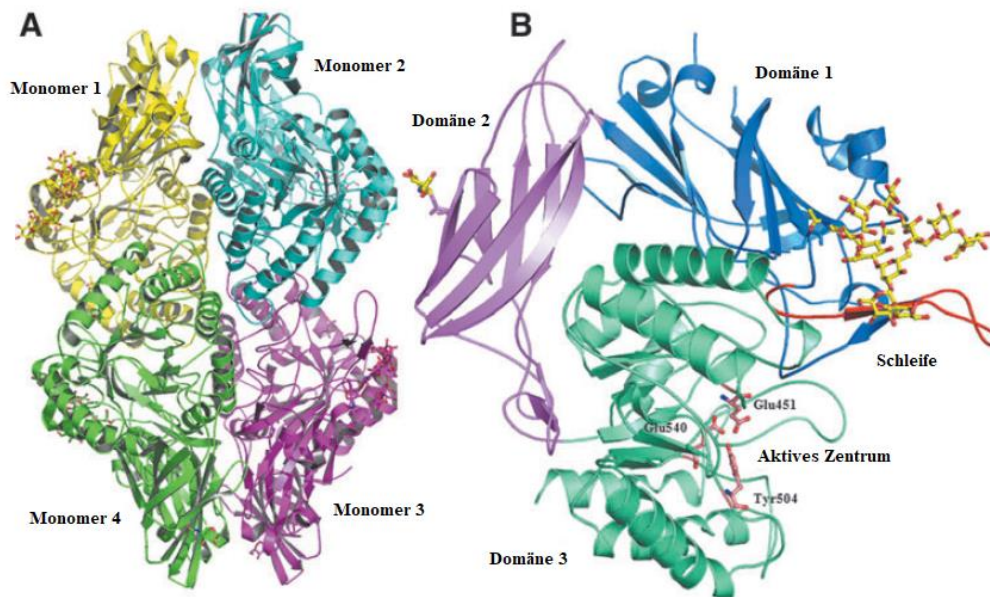


Abbildung 2-3: Dreidimensionale Struktur des GUSB-Proteins.

A: Gesamtaufbau des GUSB-Proteins, das aus 4 Monomeren aufgebaut ist. B: Struktur des Monomers. Glykolysierungsstelle – Gelb; aktives Zentrum – Hellpink, Zielmotif des Lysosoms – Rot (Schleife); (23).

#### *Pharmakokinetik der Vestronidase alfa*

Im Unterschied zu bereits zugelassenen ERTs für MPS-Erkrankungen, bei denen das spezifische Enzym intravenös jede Woche verabreicht wird, wird Vestronidase alfa jede zweite Woche intravenös gegeben. Die Konzentration an Vestronidase alfa im Serum steigt mit einer kontinuierlichen intravenösen Infusion an und erreicht maximale Werte am Ende der Infusion (ca. 4 Stunden nach Infusionsbeginn). Nach der Infusion nimmt die Konzentration im Serum exponentiell ab und zeigt eine Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 2,5 Stunden. Die Ausscheidungsrate im Blut liegt bei 0,07 L/h/kg und ist ähnlich wie für andere ERTs für MPS-Erkrankungen (34). Während Vestronidase alfa im Serum nur für kurze Zeit nachweisbar ist, beträgt die Halbwertszeit *in vitro* innerhalb humaner MPS VII-Fibroblasten etwa 40 Tage (Abbildung 2-4) (35). Eine Dosierung alle zwei Wochen mit Vestronidase alfa ist adäquat, da somit eine konstant hohe Enzymaktivität gewährleistet ist (Abbildung 2-4).

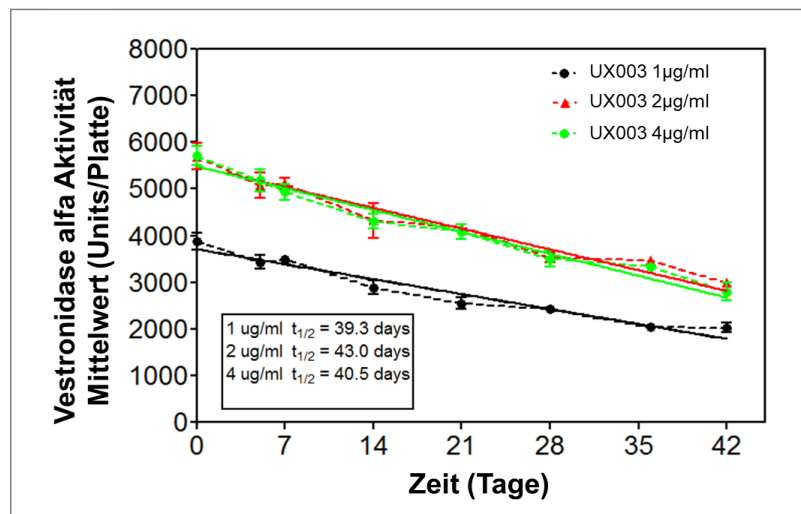


Abbildung 2-4: Intrazelluläre Halbwertszeit von Vestronidase alfa, gemessen in humanen MPS VII-Fibroblasten.

Quelle: Modifiziert aus Ultragenyx-Bericht (35).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Deutschland ist zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers kein weiteres Arzneimittel erhältlich, das für die Behandlung der MPS VII zugelassen ist.

Die Patienten wurden bisher lediglich symptomatisch behandelt, wozu chirurgische Eingriffe etwa bei Knochendeformitäten oder kardiovaskulären Symptomen, die Gabe von Antibiotika für rezidivierende Atemwegsinfektionen und Mittelohrentzündungen sowie die Gabe von Bronchodilatoren gehören (2, 7). Zudem kommen unterstützend je nach Bedarf Gehhilfen, Logopädie, Physiotherapie, Schmerzmittel oder die Verabreichung von Sauerstoff zum Einsatz. Daneben besteht im Rahmen experimenteller Behandlungen auch die Möglichkeit der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, die jedoch mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden ist und deren Nutzen nicht sicher geklärt ist (7).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Mepsevii <sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom).	ja	23.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Deutsche Fachinformation für Vestronidase alfa (Mepsevii<sup>®</sup>) (36).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Abschnitt 2.1**

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt erfolgte sowohl durch eine gezielte Freihandsuche in spezifischen Literaturliteraturdatenbanken, als auch durch die der EMA-Zulassung vom 23.08.2018 zugrunde liegenden Dokumente der Ultragenyx Germany GmbH. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.

#### **Abschnitt 2.2**

Das Anwendungsgebiet von Vestronidase alfa in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Vestronidase alfa (Mepsevii®) entnommen (36).

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Souza-Fernandes AB, Pelosi P, Rocco PR. Bench-to-bedside review: the role of glycosaminoglycans in respiratory disease. *Critical care* (London, England). 2006;10(6):237.
2. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses In: R. SC, L. BA, S. SW, D. V, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 3. 8 ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2001.
3. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* (Oxford). 2011;50 Suppl 5:v4-12.
4. Kakkis ED, Neufeld EF. The mucopolysaccharidoses. In: O. BB, editor. *Principles of child neurology*. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1141.
5. Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr*. 1973;82(2):249-57.



6. Jain S, Drendel WB, Chen ZW, Mathews FS, Sly WS, Grubb JH. Structure of human beta-glucuronidase reveals candidate lysosomal targeting and active-site motifs. *Nature structural biology*. 1996;3(4):375-81.
7. Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016;53(6):403-18.
8. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):42-53.
9. Zielonka M, Garbade SF, Kolker S, Hoffmann GF, Ries M. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med*. 2017.
10. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v49-59.
11. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *The New England journal of medicine*. 2001;344(3):182-8.
12. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144(5):581-8.
13. European Medicines Agency. EPAR summary for the public - Aldurazyme. 2015.
14. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006;148(4):533-9.
15. European Medicines Agency. EPAR summary for the public - Naglazyme. 2010.
16. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genetics in Medicine*. 2006;8(8):465-73.
17. European Medicines Agency. EPAR summary for the public - Elaprase. 2016.
18. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(6):979-90.
19. Agency EM. EPAR summary for the public - Vimizim. 2014.
20. Kim JY, Kim YG, Lee GM. CHO cells in biotechnology for production of recombinant proteins: current state and further potential. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;93(3):917-30.
21. Gehrman MC, Opper M, Sedlacek HH, Bosslet K, Czech J. Biochemical properties of recombinant human beta-glucuronidase synthesized in baby hamster kidney cells. *The Biochemical journal*. 1994;301 ( Pt 3):821-8.
22. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Common technical document summary. Drug substance: General Information. 2017.
23. Naz H, Islam A, Waheed A, Sly WS, Ahmad F, Hassan I. Human beta-glucuronidase: structure, function, and application in enzyme replacement therapy. *Rejuvenation research*. 2013;16(5):352-63.
24. Sly WS, Vogler C, Grubb JH, Levy B, Galvin N, Tan Y, et al. Enzyme therapy in mannanose receptor-null mucopolysaccharidosis VII mice defines roles for the mannanose 6-phosphate and mannanose receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(41):15172-7.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Vogler C, Levy B, Grubb JH, Galvin N, Tan Y, Kakkis E, et al. Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(41):14777-82.
26. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. UX003 MPS VII Disease State and Clinical Program Overview. 2017.
27. Grubb JH, Vogler C, Levy B, Galvin N, Tan Y, Sly WS. Chemically modified beta-glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(7):2616-21.
28. Sands MS, Vogler C, Torrey A, Levy B, Gwynn B, Grubb J, et al. Murine mucopolysaccharidosis type VII: long term therapeutic effects of enzyme replacement and enzyme replacement followed by bone marrow transplantation. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1596-605.
29. Sands MS, Vogler CA, Ohlemiller KK, Roberts MS, Grubb JH, Levy B, et al. Biodistribution, kinetics, and efficacy of highly phosphorylated and non-phosphorylated beta-glucuronidase in the murine model of mucopolysaccharidosis VII. *J Biol Chem*. 2001;276(46):43160-5.
30. Vogler C, Sands MS, Levy B, Galvin N, Birkenmeier EH, Sly WS. Enzyme replacement with recombinant beta-glucuronidase in murine mucopolysaccharidosis type VII: impact of therapy during the first six weeks of life on subsequent lysosomal storage, growth, and survival. *Pediatr Res*. 1996;39(6):1050-4.
31. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Biodistribution Study to Confirm the Relationship between Urinary GAG Substrate and Tissue Pathology after Intravenous Administration of UX003 for 8 weeks in MPS VII Mice. 2013.
32. Matsumura I, Ellington AD. In vitro evolution of beta-glucuronidase into a beta-galactosidase proceeds through non-specific intermediates. *Journal of molecular biology*. 2001;305(2):331-9.
33. Wong AW, He S, Grubb JH, Sly WS, Withers SG. Identification of Glu-540 as the catalytic nucleophile of human beta-glucuronidase using electrospray mass spectrometry. *J Biol Chem*. 1998;273(51):34057-62.
34. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Common Technical Document Summary: Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2017.
35. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Research Report Final: Half-life of UX003 After Update By MPS7 Fibroblast (nonGLP). 2014.
36. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Vestronidase alfa - Fachinformation. Stand der Information: 08/2018. 2018.