

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Vestronidase alfa (Mepsevi®)

Ultragenyx Germany GmbH

Modul 3 A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
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.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Klassifikation der Mukopolysaccharidosen.....	12
Tabelle 3-2: Geschätzte Inzidenz von MPS VII in verschiedenen Ländern pro Kontinent.	37
Tabelle 3-3: Derzeitige Prävalenz von MPS VII-Patienten in verschiedenen Ländern pro Kontinent. Stand Juli 2018.	39
Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz und Prävalenz der MPS VII-Erkrankung in Deutschland. .	41
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.	44
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	45
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).	46
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	54
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	55
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	56
Tabelle 3-11: Körpergewicht der Patienten in den Studien UX003-CI301, UX003-CL201 und UX003-CL203 und Patienten des Härtefallprogramms.	57
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.	61
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).	62
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	64
Tabelle 3-17: Empfohlener Infusionsgeschwindigkeitsplan nach Patienten Körpergewicht zur Gabe von Vestronidase alfa (Mepsevii®) in der empfohlenen Dosis von 4 mg/kg	75
Tabelle 3-18: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Degradation der Glykosaminoglykane.	14
Abbildung 3-2: Zellmorphologie mit granulären Akkumulationen bei MPS VII am Beispiel von Keratinozyten in der Cornea.	18
Abbildung 3-3: Typische Symptome der MPS VII-Erkrankung.	19
Abbildung 3-4: Fetale subkutane Ödeme und Hydrothorax bei NIHF.	20
Abbildung 3-5: Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und Hüfte eines MPS VII-Patienten. ...	21
Abbildung 3-6: Charakteristische Gesichtszüge bei MPS VII.	22
Abbildung 3-7: Hornhauttrübung bei einem MPS VII-Patienten.	23
Abbildung 3-8: Serienaufnahmen eines männlichen Patienten, der die frühkindliche Phase trotz eines neonatalen NIHF überlebt hat.	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Ala	Alanin (eine Aminosäure)
Arg	Arginin (eine Aminosäure)
Asn	Asparagin (eine Aminosäure)
Asp	Asparaginsäure (eine Aminosäure)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
Cys	Cystein (eine Aminosäure)
DDD	Defined Daily Dose
DMP	Disease Monitoring Program
EPAR	European Public Assessment Report
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
GAG	Glykosaminoglykan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Glu	Glutaminsäure (eine Aminosäure)
Gly	Glycin (eine Aminosäure)
GUSB	β -Glucuronidase
His	Histidin (eine Aminosäure)
IU	International Unit
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
Leu	Leucin (eine Aminosäure)
Lys	Lysin (eine Aminosäure)
MPS	Mukopolysaccharidose
Phe	Phenylalanin (eine Aminosäure)

Pro	Prolin (eine Aminosäure)
RMP	Risikomanagementplan, Risk-Management-Plan
Ser	Serin (eine Aminosäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
Trp	Tryptophan (eine Aminosäure)
Tyr	Tyrosin (eine Aminosäure)
Val	Valin (eine Aminosäure)
VerfO	Verfahrensordnung
X	Synonym für Stopcodon/ keine Aminosäure (bei Mutationen)

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.

Vestronidase alfa (Mepsevii®) ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom) (1). Mepsevii® stellt die erste anerkannte Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit MPS VII dar, und ist als einziges Arzneimittel für die Behandlung der Erkrankung zugelassen.

Bei Mepsevii® handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 21.03.2012, nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (2-4)). Unter dem Begriff „Orphan Drug“ versteht der Gesetzgeber Arzneimittel für seltene Leiden, d.h. Medikamente, die zur Diagnose, Prävention oder Behandlung eines schweren Leidens bestimmt sind, das bei nicht mehr als fünf von 10.000 Personen auftritt und die der gesonderten Förderung des Gesetzgebers unterliegen. Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen, geregelt in § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

Aufgrund dessen ist laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, dieses Kapitel des Modul 3 nicht auszufüllen.

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).

Bei Vestronidase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung gilt der Zusatznutzen für „Orphan Drugs“ bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen

Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Das Anwendungsgebiet von Vestronidase alfa wurde der Fachinformation entnommen (1). Ausführungen zum „Orphan Drug“-Status von Vestronidase alfa stammen aus EMA-Berichten und dem Beschluss der Europäischen Kommission (3, 4). Allgemeine Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden liegen in der entsprechenden EG-Richtlinie und dem SGB V vor (2).

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. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Vestronidase alfa - Fachinformation. Stand der Information: 08/2018. 2018.
2. Europäisches Parlament und der Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000 [Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf].
3. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products. Public Summary of opinion on orphan designation: Recombinant human beta-glucuronidase for the treatment of mucopolysaccharidosis type VII. 2015.
4. European Commission. Designation of "recombinant human beta-glucuronidase" as an orphan medicinal product (EU/3/12/973). 2012.

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.

Mepsevii® ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom) (1). Mepsevii® ist das erste spezifische Therapeutikum, das für die Behandlung von Patienten mit MPS VII zugelassen wurde. Es steht keine zugelassene Alternativtherapie zur Verfügung.

MPS VII ist eine lysosomale Speicherkrankheit. Es kommt aufgrund einer genetischen Mutation zu einer Störung des enzymatischen Abbaus von Glykosaminoglykanen. Im weiteren Verlauf akkumulieren diese in den Lysosomen der Zellen verschiedener Organe sowie Gewebe und führen zu einer Störung des zellulären Stoffwechsels bis hin zum Zelltod. Die Erkrankung zeigt in ihrer Schwere und klinischen Ausprägung eine hohe Variabilität, verläuft jedoch immer progressiv und lebensverkürzend. Im Folgenden werden die Hintergründe der Erkrankung ausführlich erläutert:

Das Lysosom

Lysosome sind Zellorganellen, die unter anderem mit Hilfe hydrolysierender Enzyme verschiedenste zelleigene und zellfremde Biopolymere in ihre Monomere aufspalten. Extrazelluläres Material erreicht das Lysosom in erster Linie über Endozytose, wobei es an der Zellmembran zunächst in Endosomen eingeschlossen wird, welche schließlich nach einem Reifungsprozess mit dem Lysosom fusionieren. Intrazelluläres Material erreicht das Lysosom durch den Prozess der Autophagie, bei dem für den Abbau bestimmte zytoplasmatische Bestandteile zunächst in ein Autophagosom aufgenommen werden, welches dann mit dem Lysosom fusioniert (2, 3).

Im sauren Lumen des Lysosoms befinden sich zahlreiche hydrolytische Enzyme, die auf den Abbau spezifischer Substrate spezialisiert sind. Die so gewonnenen Monomere werden dem Zellstoffwechsel zugeführt und können zum Aufbau neuer Biopolymere oder zur Gewinnung von Energie genutzt werden, weshalb Lysosomen eine wichtige Rolle in der Erhaltung der zellulären Homöostase spielen (2, 3).

Mukopolysaccharidosen

Mukopolysaccharidosen sind eine Gruppe seltener, lysosomaler Speicherkrankheiten, die autosomal-rezessiv oder X-chromosomal rezessiv (lediglich für MPS II zutreffend) vererbt

werden (4). Dabei entsteht eine Dysfunktion der Lysosomen aufgrund eines Mangels an Enzymen, welche die Degradation von Glykosaminoglykanen (GAGs, früher auch als Mukopolysaccharide bezeichnet) katalysieren (4, 5). GAGs sind lange, lineare, heterogene Polysaccharide, die aus sich wiederholenden Disaccharid-Einheiten bestehen. Sie selbst sind lysosomale Degradationsprodukte, die beim proteolytischen Abbau von Proteoglykanen entstehen, einem wichtigen Bestandteil der extrazellulären Matrix, wo sie an der zellulären Signaltransduktion, der Zellentwicklung sowie der Zellproliferation beteiligt sind (5, 6). Die durch verringerte oder fehlende Enzymaktivität nicht oder nur teilweise degradierten Glykosaminoglykan-Substrate akkumulieren im Laufe der Zeit in den Lysosomen und führen in der Folge zur Schädigung verschiedener Zellen, Gewebe und Organe (4, 5).

Abhängig davon, welches lysosomale Enzym von dem Defekt betroffen ist, ist der Abbau von Dermatansulfat, Heparansulfat, Keratansulfat, Chondroitinsulfat oder Hyaluronan einzeln oder in Kombination betroffen (4, 5). Insgesamt sind sieben verschiedene Mukopolysaccharidosen bekannt (siehe Tabelle 3-1). Es ist zu beachten, dass die frühere MPS V mittlerweile als MPS IS (Scheie Syndrom) bezeichnet wird, da es sich dabei um einen phänotypischen Subtyp der MPS I handelt (7). Außerdem gibt es keine MPS VIII, da in den 1970ern zwar ein einzelner Patient mit dem Verdacht einer neuen MPS-Form mit mutierter Glucosamin-6-Sulfatase beschrieben wurde, diese Diagnose allerdings nicht bestätigt werden konnte, sodass die Theorie einer MPS VIII verworfen wurde (7).

Tabelle 3-1: Klassifikation der Mukopolysaccharidosen.

Es sind insgesamt sieben verschiedene Mukopolysaccharidosen bekannt, die teilweise noch in Subtypen unterteilt werden (5, 8).

MPS Form	Unterteilung	Synonym	mutiertes Enzym	Betroffenes Glykosaminoglykan	Gen (Lokus)
MPS I	MPS IH	Hurler-Syndrom	α -Iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat	<i>IDUA</i> (4p16.3)
	MPS IS	Scheie-Syndrom	α -Iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat	<i>IDUA</i> (4p16.3)
	MPS IH/S	Hurler-Scheie-Syndrom	α -Iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat	<i>IDUA</i> (4p16.3)
MPS II	MPS II	Hunter-Syndrom	Iduronat-2-Sulfatase	Dermatansulfat, Heparansulfat	<i>IDS</i> (Xq28)
MPS III	MPS IIIA	Sanfilippo-Syndrom A	Heparan-N-Sulfatase	Heparansulfat	<i>SGSH</i> (17q25.3)
	MPS IIIB	Sanfilippo-Syndrom B	N-Acetyl- α -Glucosaminidase	Heparansulfat	<i>NAGLU</i> (17q21)
	MPS IIIC	Sanfilippo-Syndrom C	Acetyl-CoA: α -Glucosaminidase N-Acetyltransferase	Heparansulfat	<i>HGSNAT</i> (8p11.1)
	MPS IIID	Sanfilippo-Syndrom D	N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase	Heparansulfat	<i>GNS</i> (12p14)

MPS IV	MPS IVA	Morquio-Syndrom A	N-Acetylglucosamin-6 Sulfatase	Keratansulfat, Chondroitinsulfat	<i>GALNS</i> (16q24.3)
	MPS IVB	Morquio Syndrom B	β -Galaktosidase	Keratansulfat	<i>GLBI</i> (3p21.22)
MPS VI	-	Maroteaux-Lamy-Syndrom	N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatase	Dermatansulfat	<i>ARSB</i> (5q11-q13)
MPS VII	-	Sly-Syndrom	β -Glucuronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitinsulfat	<i>GUSB</i> (7q21.11)
MPS IX	-	Natowicz-Syndrom	Hyaluronidase	Hyaluronan	<i>HYALI</i> (3p21.3-p21.2)

Obwohl die einzelnen Mukopolysaccharidosen sich hinsichtlich des betroffenen Enzyms unterscheiden, so zeigen sie doch wesentliche Gemeinsamkeiten. Alle MPS-Erkrankungen sind chronisch, verlaufen progressiv, betreffen multiple Organsysteme, gehen mit einer pathologischen Vergrößerung verschiedener Organe (Organomegalie) sowie charakteristischen Knochendeformationen und auffällig veränderten Gesichtszügen einher (5). Sie führen insgesamt zu einer eingeschränkten Selbstständigkeit und zu einer verminderten Lebensqualität (9). Während die einzelnen MPS-Erkrankungen demnach viele klinische Symptome teilen, zeigen sie andererseits üblicherweise innerhalb einer Erkrankung eine große Varianz hinsichtlich der Ausprägung der klinischen Symptome (5). Dieser Umstand lässt die Erforschung der MPS-Erkrankungen im Angesicht ihrer extremen Seltenheit zu einer großen Herausforderung werden.

Neben der MPS VII wurden bereits für vier weitere MPS-Erkrankungen Enzymersatztherapien entwickelt, die in Europa zugelassen sind:

- MPS I: Aldurazyme[®] (Laronidase) – Zulassung in der EU 2003
- MPS II: Elaprase[®] (Idursulfase) – Zulassung in der EU 2007
- MPS IV A: Vimizim[®] (Elosulfase alfa) – Zulassung in der EU 2014
- MPS VI: Naglazyme[®] (Galsulfase) – Zulassung in der EU 2006

Enzymersatztherapien wirken kausal, da sie das fehlende Enzym exogen ersetzen. Die akkumulierten Substrate werden dadurch in den Zellen abgebaut und eine weitere Akkumulation wird verhindert. Die oben genannten Enzymersatztherapien werden bereits erfolgreich als spezifische Therapie für die entsprechenden MPS-Erkrankungen eingesetzt. Insbesondere für Enzymersatztherapien von MPS-Erkrankungen, für die Langzeitdaten vorliegen, konnte gezeigt werden, dass diese Therapieform eine Verlangsamung der Progression der Erkrankungen ermöglicht und daher einen signifikanten Mehrwert für die MPS-Patienten bietet.

Die Mukopolysaccharidose VII

Kurzbeschreibung der Erkrankung

Die Mukopolysaccharidose VII (MPS VII, auch bekannt als Sly Syndrom) ist eine sehr seltene, progressive, lebensverkürzende sowie systemische Erkrankung, die erstmals im Jahr 1973 durch Sly et al. beschrieben wurde (10). Ursächlich für die Erkrankung ist ein Mangel an lysosomaler β -Glucuronidase-Aktivität, wodurch nicht abgebaute GAG-Metabolite in den Lysosomen verschiedener Gewebe akkumulieren (siehe Abbildung 3-1) und im Laufe der Zeit zu einer zunehmenden Schädigung mit einem Funktionsverlust der Organe führen (11).

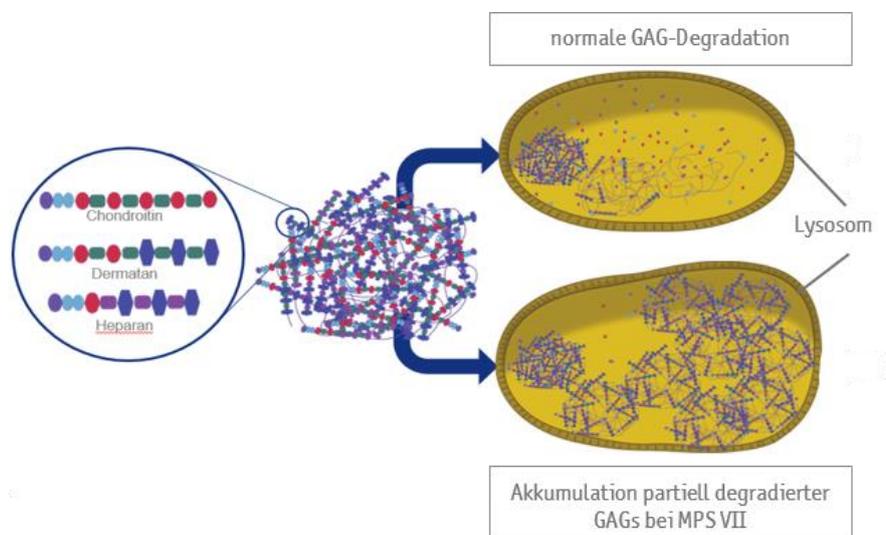


Abbildung 3-1: Degradation der Glykosaminoglykane.

Die Glykosaminoglykane Chondroitinsulfat, Dermatansulfat und Heparansulfat werden bei gesunden Menschen im Lysosom vollständig degradiert (oben im Bild). Bei MPS VII Patienten kommt es durch den eingeschränkten Abbau der GAGs zu einer Akkumulation der partiell abgebauten GAGs in den Lysosomen (unten im Bild). GAG = Glykosaminoglykan. Quelle: Internes Dokument Ultragenyx.

Es handelt sich bei der MPS VII um ein Krankheitskontinuum, wobei sich die klinische Präsentation und die Progression der Erkrankung über ein breites klinisches Spektrum erstrecken. Patienten mit einem rasch progressiv-letalem Verlauf der MPS VII-Erkrankung versterben in den meisten Fällen bereits *in utero* oder wenige Monate nach der Geburt. Insbesondere die Ausbildung eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis (NIHF, non-immune hydrops fetalis), einer Flüssigkeitsansammlung in mehreren fetalen Kompartimenten oder präformierten Körperhöhlen, führt in vielen Fällen zum Tod von Föten und Neugeborenen mit MPS VII. Kinder ohne NIHF-Symptomatik und solche, die trotz NIHF über die Kindheit hinaus überleben, zeigen einen sehr variablen Krankheitsverlauf. Es treten langsam fortschreitende bis hin zu rasch progredienten Verläufen der Erkrankung auf (11). Erste Symptome manifestieren sich in der frühen Kindheit, meist bereits *in utero* und sind nach der Geburt apparent. Dazu gehören in der Regel allgemeine Wachstumsstörungen, Leber- sowie

Milzvergrößerungen (Hepatosplenomegalie), Knochendeformationen und grobe Gesichtszüge. Des Weiteren kann es zu einer Hornhauttrübung, dem Verlust der Hörfähigkeit, immer wiederkehrenden Infektionen des Mittelohrs sowie der Atemwege, einer Verdickung des Weichgewebes im Mund-Rachenraum und Herzproblemen, insbesondere der Herzklappen, kommen. In der Regel sind die Patienten, je nach Schwere der Erkrankung, auch kognitiv stark beeinträchtigt und ca. 30 % der Patienten versterben vor Vollendung des 4. Lebensjahres. Das mediane Überleben postnatal diagnostizierter Patienten wird unter Berücksichtigung des sehr frühen Versterbens von Patienten mit einer sehr schnellen progredienten Verlaufsform auf 360 Monate geschätzt (12). Daneben gibt es vereinzelte Berichte von Patienten mit einem sehr langsamen Verlauf der Erkrankung, bei denen Knochenveränderungen, Hornhauttrübungen und leicht grobe Gesichtszüge bei meistens normalem Wachstum und normaler Intelligenz beobachtet wurden (11, 13).

Die MPS VII ist eine extrem seltene Erkrankung, zu der bisher keine präzisen epidemiologischen Daten vorliegen. Die Prävalenz wird lediglich sehr vage mit unter 1:1.000.000 angegeben (14). In der Literatur wird die Inzidenz mit 1:250.000 bis zu 1:5.000.000 Lebendgeburten geschätzt (4, 15, 16). Zudem wurden in der Literatur weltweit lediglich 143 Fälle beschrieben, darunter zehn Fälle aus Deutschland (11). Laut der deutschen Patientenselbsthilfegruppe „Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.“ wurden seit Gründung der Patientenselbsthilfegruppe im Juli 1986 insgesamt 5 Patienten in Deutschland mit MPS VII diagnostiziert. Zurzeit sind nur zwei lebende MPS VII-Fälle in Deutschland bekannt (17). Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass rasch progrediente Verlaufsformen der Erkrankung häufig bereits *in utero* ohne gesicherte Diagnose versterben (11).

Durch das extrem seltene Auftreten, gepaart mit der großen Heterogenität der klinischen Symptome und der Krankheitsverläufe, gestaltet sich die Erforschung der MPS VII-Erkrankung als schwierig. Von der Entdeckung der Krankheit bis zur Durchführung erster klinischer Studien vergingen mehr als 40 Jahre. Grundlegende Erkenntnisse konnten in dieser Zeit durch *in vitro* Studien an humanen MPS VII-Zellen sowie im MPS VII-Mausmodell gewonnen werden. Zudem weisen MPS VII-Patienten in ihrer Symptomatik einige Parallelen zu Patienten mit MPS I und MPS II auf, wie

- die typischerweise kleine Statur,
- multiple Skelettdeformierungen,
- Leber- und Milzvergrößerungen,
- das häufige Auftreten von Hernien im Nabel- und Leistenbereich,
- kardiologische Symptome,
- eine eingeschränkte Lungenfunktion und
- mentale Retardierung.

Erkenntnisse vor allem aus diesen beiden MPS-Erkrankungen werden deshalb zur Ergänzung der Erkenntnisse aus der MPS VII-Forschung genutzt (11).

Pathogenese

Die MPS VII wird durch einen autosomal-rezessiv vererbten genetischen Defekt im *GUSB*-Gen ausgelöst, welches für das lysosomale Enzym β -Glucuronidase (*GUSB*) kodiert (18). *GUSB* ist eine Glykosyl-Hydrolase, die terminale β -Glucuronsäurereste vom nicht-reduzierenden Ende der GAG-Metaboliten abspaltet. Ein Mangel an *GUSB* bzw. *GUSB*-Aktivität führt zur unvollständigen Degradation von Chondroitinsulfat, Dermatansulfat und Heparansulfat, die dann im Lysosom akkumulieren und zu den charakteristischen klinischen Symptomen der MPS VII führen (18, 19).

Das humane *GUSB*-Gen ist auf dem Chromosom 7q11.21–7q11.22 lokalisiert und umfasst 21 Kilobasen (kb) bestehend aus 11 Introns und 12 Exons (18, 20). Es sind zwei Spleißvarianten bekannt, die durch alternatives Spleißen im Exon 6 entstehen und sich um 153 Basenpaare voneinander unterscheiden. Das Protein, das in nahezu allen Geweben exprimiert wird, besteht aus 651 Aminosäureresten (~78 kDa) und enthält eine 22 Aminosäurereste lange Signalpeptidsequenz sowie vier potentielle Glykosylierungsstellen. Das *GUSB*-Protein wird zunächst im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat posttranslational modifiziert (unter anderem durch Entfernung der Signalpeptidsequenz, Glykosylierung und proteolytische Prozessierung) und schließlich in die Lysosomen transportiert. Jeweils vier *GUSB*-Untereinheiten bilden ein enzymatisch aktives Homotetramer (18).

Es sind derzeit 54 MPS VII auslösende Mutationen des *GUSB*-Gens beschrieben, darunter Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Deletionen und Spleißstellen-Mutationen. Die Mutationen sind über die gesamte Länge des Gens verteilt. Insgesamt handelt es sich bei etwa 90 % um Punktmutationen (18), in den meisten Fällen sind dies Missense-Mutationen.

Die bisher am häufigste nachgewiesene Mutation ist die Missense-Mutation Leu176Phe, die in 21 Allelen weltweit beobachtet wurde (21). Die Mutation bewirkt eine strukturelle Änderung und damit eine Funktionseinschränkung des Enzyms (18). Die Mutation wurde bisher in 21 Allelen bei insgesamt 11 Patienten nachgewiesen und ist mit einem langsam fortschreitenden MPS VII-Phänotyp verbunden, der bei allen Patienten zu ähnlichen Symptomen führt (21).

Mit Hilfe eines *in situ*-Modells wurden die potentiellen Auswirkungen von Missense-Mutationen auf die Tertiärstruktur des Proteins untersucht, und diese mit der *in vitro* nachgewiesenen Restaktivität sowie dem klinischen Phänotyp korreliert. Von zwölf untersuchten Mutationen mit einem schnell fortschreitenden Phänotyp wurden für zehn Mutationen (Pro148Ser, Glu150Lys, Arg216Trp, Tyr320Ser, His351Tyr, Arg435Pro, Arg477Trp, Gly572Asp, Lys606Asn und Arg611Trp) eine Zerstörung des hydrophoben Kerns des Enzyms oder eine Modifikation der Tertiärstruktur postuliert. Dagegen führen fünf von sieben Mutationen (Cys38Gly, Pro415Leu, Tyr508Cys, Arg577Leu und Trp627Cys), die sich

an der Enzymoberfläche befinden, zu einem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf und zwei von ihnen (Ser52Phe und Tyr495Cys) zu einem schnell fortschreitenden Verlauf (21).

Im *GUSB*-Gen sind des Weiteren die Nonsense-Mutationen Arg110X, Ser312X, Arg357X, Trp446X und Trp507X bekannt (20, 22-25). Diese führen durch Generierung eines Stopcodons zu einer Verkürzung des Proteins, sodass ein völliger Funktionsverlust und folglich ein schnell fortschreitender Krankheitsverlauf erwartet werden kann (21). Arg357X wurde in verschiedenen ethnischen Gruppen nachgewiesen, während die anderen Mutationen bisher nur sporadisch oder sogar nur ein einziges Mal beobachtet wurden (21).

Für das *GUSB*-Gen sind keine Insertionen oder größeren Deletionen bekannt, allerdings sind fünf krankheitsauslösende Deletionen von weniger als 50 Basenpaaren beschrieben (21). Davon führen vier zu einer Verschiebung des Leserasters und zur Generierung frühzeitiger Stopcodons, resultierend in einem verkürzten Protein. In einem Fall führt die Deletion zusätzlich zur Generierung einer neuen Spleißstelle. Die bekannten Deletionen werden mit einem schnell fortschreitenden Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht. Bemerkenswerterweise sind keine Mutationen an den Positionen Glu451, Tyr504 sowie Glu540 bekannt, welche allesamt im aktiven Zentrum des Enzyms liegen und an der Katalyse beteiligt sind. Vermutlich sind die Folgen dieser Mutationen so schwerwiegend, dass diese nicht mit dem Leben vereinbar sind und die Kinder bereits *in utero* versterben. Für deutsche Patienten sind lediglich die Mutationen Tyr320Cys (20), Lys350Asn (26) sowie Arg374Cys (20), jeweils einmal, nachgewiesen worden.

Aufgrund der extremen Seltenheit der MPS VII-Erkrankung gepaart mit der Vielzahl an Mutationen und der großen Variabilität der Symptome, konnte bisher keine präzise Phänotyp-Genotyp-Korrelation erstellt werden. In der Literatur sind lediglich 143 MPS VII-Fälle weltweit beschrieben, die in verschiedenen ethnischen Gruppen in insgesamt 30 Ländern beobachtet wurden (11). Bei den hier dargestellten Zusammenhängen von Genotyp und Phänotyp ist deshalb zu beachten, dass es sich hierbei um die meist beschriebenen Mutationen aus Einzelfallbeobachtungen (häufig nur auf einem Allel weltweit) handelt. Dabei zeigen Patienten mit der gleichen Mutation zwar ähnliche Krankheitsverläufe, die auftretenden Symptome können allerdings patientenindividuell sehr unterschiedlich sein.

Pathophysiologie und Symptomatik

Die MPS VII ist eine fortschreitende lysosomale Speicherkrankheit, die sich in multiplen Organsystemen manifestiert. Im Verlaufe der Erkrankung kommt es durch die Akkumulation von GAG-Metaboliten in den Lysosomen verschiedener Gewebe zu einer zunehmenden Schädigung der Zellen verschiedener Organsysteme und zu einem fortschreitenden Funktionsverlust der Organe. Insbesondere sind das Skelettsystem, das Herz, die Lunge, die Milz, die Leber, die Augen und das zentrale Nervensystem betroffen (4, 27).

Betroffene Zellen zeigen unter dem Mikroskop eine auffällige Morphologie mit einer starken Akkumulation an zytoplasmatischen Vakuolen (siehe Abbildung 3-2). Die Vakuolen entstehen

aus den Lysosomen und sind gefüllt mit granulärem Material, bei dem es sich um die akkumulierten GAG-Metaboliten handelt (28). Die Vakuolen nehmen zunehmend Platz in Anspruch, sodass die Zellen sich vergrößern, andere Zellorganellen zurückgedrängt werden und der Nukleus verformt erscheinen kann (7). Mitunter kommt es zur Ruptur einzelner Vakuolen, wodurch die GAG-Aggregate ins Zytosol entlassen werden (28).

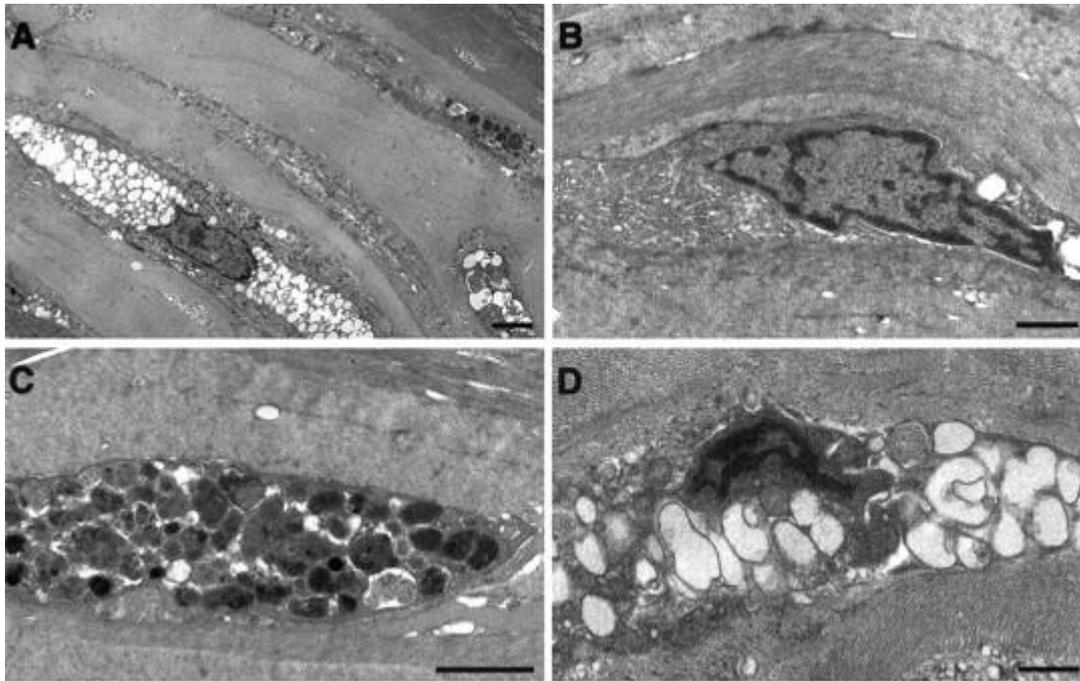


Abbildung 3-2: Zellmorphologie mit granulären Akkumulationen bei MPS VII am Beispiel von Keratinozyten in der Cornea.

(A) Keratinozyt im Stroma der Cornea mit einer starken Akkumulation an zytoplasmatischen Vakuolen (weiß). (B) Unauffällige Cornea, in der nur einzelne Zellen mit minimaler Vakuolen-Akkumulation zu sehen sind. (C, D) Die zytoplasmatischen Vakuolen erscheinen dicht gefüllt mit granulärem Material oder leer nach dem Freisetzen des Inhalts ins Zytoplasma. Die Balkenskala zeigt 2,5 µm an. Quelle: Young et al. 2011 (28).

Die exzessive intrazelluläre Akkumulation der GAGs führt darüber hinaus zur Sekretion der partiell degradierten GAGs in den Blutstrom und schließlich zur Exkretion über den Urin (29). Die erhöhte GAG-Konzentration im Urin der Patienten wird zu diagnostischen Zwecken herangezogen.

Die Ergebnisse umfangreicher, nicht-klinischer Studien der letzten 20 Jahre sowie Enzymersatztherapien für weitere MPS-Formen (MPS I, II, IVA und VI) haben ergeben, dass die im Urin ausgeschiedenen GAGs Krankheiten in Geweben und Organen, die durch den Mangel an spezifischen, lysosomalen Enzymen und somit für den Abbau von GAGs verantwortlich sind, prognostizieren können. Klinische ERT-Studien zeigten unter Behandlung eine rasche Reduktion der GAGs im Urin, die im Zusammenhang u.a. mit einer Verbesserung der Lungenfunktion, der Mobilität und einer Verminderung der Hepato- und/oder

Splenomegalie stand (30, 31). Des Weiteren konnte in einer retrospektiven Studie, in der Langzeitstudien von ERTs anderer MPS-Formen eingeschlossen wurden, dargelegt werden, dass eine höhere Reduktion der GAGs mit besseren langfristigen, klinischen Ergebnissen assoziiert ist (32).

Im Jahr 2016 wurde erstmals eine Studie zum natürlichen Verlauf der MPS VII-Erkrankung veröffentlicht, für die Ärzte zur Krankengeschichte von 56 Patienten aus elf verschiedenen Ländern befragt wurden (11). Inklusive dieser Fälle sind insgesamt 143 MPS VII-Fälle publiziert (11). Die klinische Präsentation und die Progression der MPS VII erstrecken sich über ein sehr breites, patientenindividuelles Spektrum. Die meisten Patienten mit MPS VII leiden an mentaler Retardierung, Leber- und Milzvergrößerungen und Skelettdeformierungen. Allerdings reicht die klinische Variabilität von Phänotypen mit frühen, gravierenden, Multisystem-Manifestationen und einer schnell progredienten Verlaufsform der Erkrankung bis hin zu wenigen Patienten mit einem langsam fortschreitenden Phänotyp mit späteren klinischen Manifestationen und normaler oder nahezu normaler Intelligenz (11). Viele Betroffene leiden unter Schmerzen und Fatigue (9). Die Symptomatik der MPS VII-Erkrankung (siehe Abbildung 3-3) ist im Folgenden näher beschrieben.

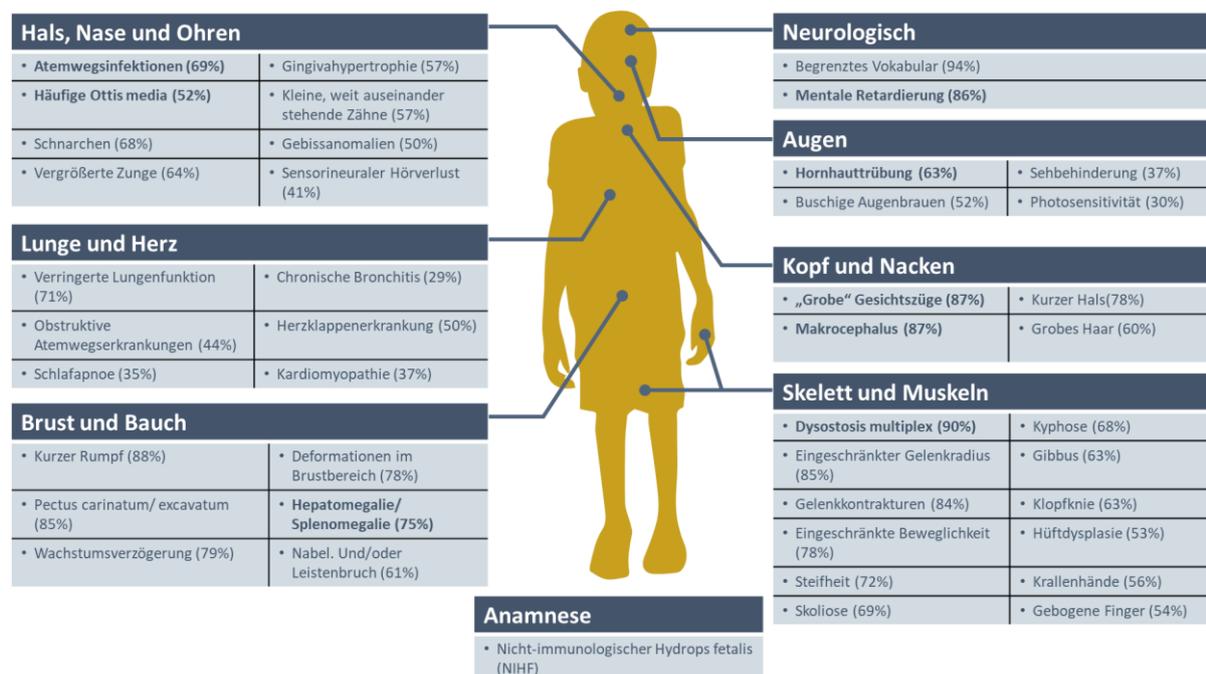


Abbildung 3-3: Typische Symptome der MPS VII-Erkrankung.

Dargestellt sind die typischen Symptome der MPS VII-Erkrankung mit Angabe der prozentualen Häufigkeit, die in einer Studie zum natürlichen Verlauf der MPS VII-Erkrankung mit 56 Patienten beobachtet wurde. Häufig auftretende Manifestationen sind hervorgehoben (fett markiert). Quelle: Daten aus Montañó et al. 2016 (11).

NIHF Symptomatik

Der nicht-immunologische Hydrops fetalis (NIHF) ist ein schwerwiegender Zustand bei Föten (siehe Abbildung 3-4) und Neugeborenen, bei dem es zu abnormalen Flüssigkeitsansammlungen in mindestens zwei Körperhöhlen kommt. Dazu zählen der Aszites (eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle), der Pleuraerguss (eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle) und/oder der Perikarderguss (eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel) sowie Ödeme der Haut (33). Häufig ist der Aszites das dominante klinische Symptom, während periphere Ödeme weniger stark ausgeprägt sind. In manchen Fällen kommt es auch zur Bildung von überdurchschnittlich viel Fruchtwasser (Polyhydramnion) und Ödemen in der Plazenta (33, 34). Ein NIHF tritt bei fast der Hälfte aller MPS VII-Patienten auf (siehe Abbildung 3-3) und führt in vielen Fällen bereits *in utero* zum Versterben des Fötus (11).



Abbildung 3-4: Fetale subkutane Ödeme und Hydrothorax bei NIHF.

Quelle: Gort et al. 2012 (35)

Muskuloskelettale Symptome

MPS VII-Patienten leiden unter diversen muskuloskelettalen Symptomen (siehe Abbildung 3-3). Es wird vermutet, dass eine Schädigung mesenchymaler Zellen wie Chondrozyten, die für den Stoffwechsel der extrazellulären Matrix verantwortlich sind, zu einer fehlerhaften Knorpelbildung und in der Folge zu den muskuloskelettalen Charakteristika der MPS VII führt (36).

Dysostosis multiplex ist eines der häufigsten Symptome bei MPS VII, und tritt bei etwa 90 % aller Patienten auf (11). Dysostosis multiplex ist eine radiologische Bezeichnung, die die Gesamtheit, der bei Mukopolysaccharidosen auftretenden Störungen der Knochenbildung beschreibt.

In 85 % der Fälle tritt eine Einschränkung des Bewegungsumfanges der Gelenke auf, welche zu verminderter Gehfähigkeit, funktionell verkürzten Gelenkkontrakturen sowie

Gelenksteifheit führt (11). Grund für diese Gelenkprobleme sind vermutlich eine Kombination aus metaphysären Deformationen und verdickten Gelenkkapseln als Resultat der GAG-Akkumulation und auftretender Fibrose (5).

Häufige Wirbelsäulendeformierungen beinhalten Skoliosen (Seitabweichung der Wirbelsäule von der Längsachse) (siehe Abbildung 3-5A), Kyphosen (dorsal-konvexe Krümmung) der oberen und unteren Wirbelsäule (siehe Abbildung 3-5B) sowie die Bildung eines Gibbus („Spitzbuckel“). Diese Deformationen verursachen zum einen Schmerzen, führen aber häufig auch zu Kompressionen des Rückenmarkes, die einer operativen Behandlung bedürfen. Zudem sind häufige Symptome die Deformierung der Beine durch starke X-Beinbildung, eine Krümmung der Finger, Schmerzen beim Vornüberbeugen sowie eine Hüftdysplasie (häufig zusammen mit einer Hüftluxation auftretend, siehe Abbildung 3-5C). Alle diese Symptome wurden in der Studie zum natürlichen Verlauf der MPS VII bei mehr als 50 % der Patienten beobachtet (siehe Abbildung 3-3).

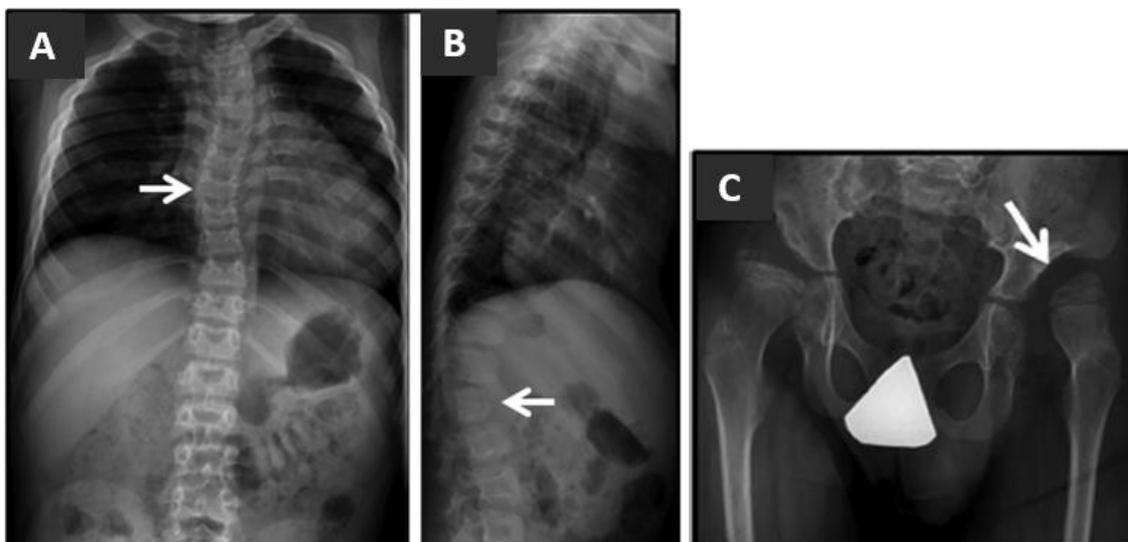


Abbildung 3-5: Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und Hüfte eines MPS VII-Patienten.

Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und der Hüfte eines MPS VII-Patienten im Alter von sieben Jahren. (A) Röntgenaufnahme der Wirbelsäule von anterior nach posterior, die eine milde Skoliose (Pfeil) und breite Rippen zeigt. (B) Röntgenaufnahme von lateral, die ein auffälliges Wachstum der Wirbelkörper, vor allem des zweiten Lendenwirbels (Pfeil), auf der posterioren Seite zeigt. (C) Subluxation der rechten Hüfte und bereits dislozierter linker Hüfte (Pfeil). Quelle: Montañó et al. 2016 (11).

Die meisten der MPS VII-Patienten haben einen verkürzten Rumpf, eine Kiel- oder Trichterbrust und sind insgesamt von kleiner Statur. Diese Symptome sind jeweils in mehr als 75% der Patienten apparent (siehe Abbildung 3-3) (11). Insgesamt führen die muskuloskelettalen Symptome bei MPS VII-Patienten zu einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit der Gelenke, einer verminderten Gehfähigkeit und Einschränkungen in der

Grob- und Feinmotorik, die vor Allem die Unabhängigkeit der Patienten im Alltag stark einschränken und die Lebensqualität zudem durch Schmerzen stark mindern kann (9).

Neurologische Symptome

Neurologische Symptome treten bei fast allen MPS VII-Patienten auf und betreffen vornehmlich das zentrale Nervensystem. Die häufigsten Symptome sind dabei ein begrenztes Vokabular sowie eine mentale Retardierung, die in 94 % bzw. 86 % der Fälle beobachtet werden (siehe Abbildung 3-3) (11). Zudem kann es zu Beeinträchtigungen der motorischen Funktion kommen. Auslöser für die neurologischen Symptome ist ein durch die Akkumulation der GAGs hervorgerufenes Anschwellen der Neurone mit zunehmender Einschränkung der Signalweiterleitung (7).

Klinische Symptome im Bereich von Kopf und Nacken

Grobe charakteristische Gesichtszüge gehören zu den typischen Merkmalen von MPS VII-Patienten und werden bei über 85% der Betroffenen beobachtet (11). Damit einher gehen meist ein vergrößerter Kopfumfang, ein verkürzter Hals und oftmals dichte Haare sowie buschige Augenbrauen und tiefsitzende Ohren. Zudem ist die Zunge häufig vergrößert, was zu Schluckbeschwerden führen kann, und das Gebiss ist auffällig mit kleinen weit auseinander stehenden Zähnen (siehe Abbildung 3-3) (11).

Die charakteristischen Gesichtszüge der MPS VII sind bei einzelnen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt (siehe Abbildung 3-6).



Abbildung 3-6: Charakteristische Gesichtszüge bei MPS VII.

(A) Ein männlicher Patient mit einem rasch progredienten Krankheitsverlauf im Alter von 12 Jahren. (B) Ein männlicher Patient mit langsamerer Krankheitsprogredienz im Alter von 11 Jahren. Beide Patienten haben eine Krankheitsgeschichte mit NIHF. Quelle: A aus Ultragenyx internen Dokumenten (Patient A ist beschrieben in Fox et al. (37)) und B aus Montaña et al. 2016 (11).

Klinische Symptome im Bereich der Augen

Über 60% der Patienten leiden unter einer fortschreitenden Hornhauttrübung (siehe Abbildung 3-7) (11), die durch Akkumulation von GAGs in den Keratozyten der Cornea hervorgerufen

wird (16). Die GAGs reflektieren und brechen das einfallende Licht, sodass die Linse getrübt wirkt (7).

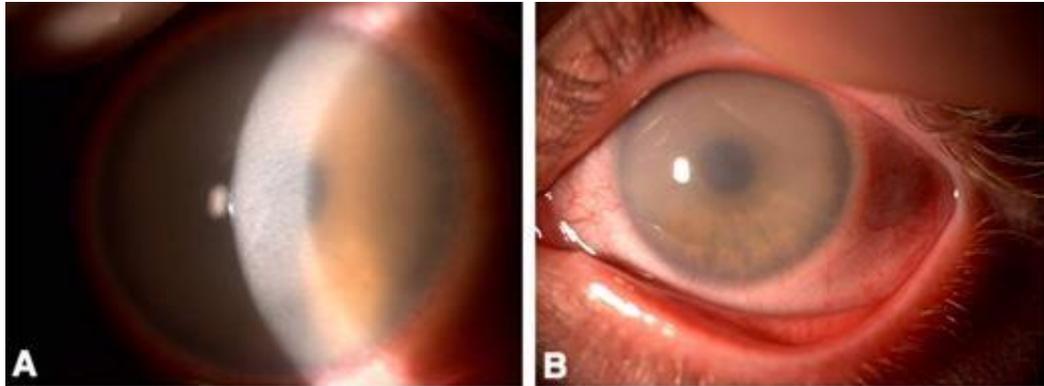


Abbildung 3-7: Hornhauttrübung bei einem MPS VII-Patienten.

In beiden Bildern ist die feine, diffuse Hornhauttrübung im rechten Auge eines 22 Jahre alten MPS VII-Patienten zu sehen. Quelle: Young et al. 2011 (28).

Diese Trübung der Hornhaut kann zunächst zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit führen, ist mitunter mit erhöhter Lichtempfindlichkeit assoziiert, und kann im Verlaufe der Erkrankung zum vollständigen Erblinden des Patienten führen (16). In der Studie zum natürlichen Verlauf der MPS VII-Erkrankung (11) litten 37% der Patienten unter verminderter Sehfähigkeit und 30% unter Lichtempfindlichkeit. Zudem wurden bei den Betroffenen häufig eine Hornhautverkrümmung und / oder eine Weitsichtigkeit festgestellt (siehe Abbildung 3-3).

Klinische Symptome im Bereich von Hals, Nase und Ohren

Viele Patienten haben Schwierigkeiten mit dem Gehör und leiden an wiederkehrenden Mittelohrentzündungen (11). Oft wird bei MPS VII ein sensorineuraler Hörverlust beobachtet, der auf eine Schädigung der Haarzellen in der Schnecke des Innenohrs (sensorischer Hörverlust) oder auf eine Schädigung der Hörnerven (neuraler Hörverlust) zurückzuführen ist, sodass das Schallsignal nicht in das Gehirn weitergeleitet werden kann. Daneben tritt bei 20 % der Betroffenen ein konduktiver Hörverlust auf, auch Schalleitungsschwerhörigkeit genannt, bei dem die Schallschwingungen aufgrund von Störungen im Bereich des Außen- oder Mittelohrs nicht an das Innenohr weitergegeben werden können. Knapp dreiviertel der Patienten bilden zudem wiederkehrende Infektionen der oberen Atemwege aus (11).

Neben der bereits oben genannten häufigen Vergrößerung der Zunge und dem Gebiss mit auffällig kleinen weit auseinander stehenden Zähnen, haben MPS VII-Patienten in über 50 % der Fälle Wucherungen des Zahnfleisches (Gingivahypertrophie) (siehe Abbildung 3-3), häufig eine Neigung zur Kariesbildung, vergrößerte Rachen- oder Gaumenmandeln und neigen zu verspätetem Zahnen (11).

Klinische Symptome im Bereich der Lunge und des Herzens

Beeinträchtigungen der Atemwege, die u.a. durch vergrößerte Rachenmandeln und Rachenmandelwucherungen sowie durch rezidivierende Infektionen, Anomalien der Luftröhre und der Lunge verursacht werden, führen zu progressiven Lungenerkrankungen, die sich negativ auf die Lungenfunktion auswirken und wiederum Schlafapnoen und Lungeninsuffizienzen verursachen können. Fast dreiviertel aller MPS VII-Patienten leidet an einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion (11). Zu dieser Beeinträchtigung tragen obstruktive Lungenerkrankungen (bei 44 % der Patienten apparent) sowie chronische Bronchitis (bei 29 % der Patienten apparent) bei. Zusätzlich leiden überproportional viele MPS VII-Patienten an Schlafapnoe (35 %).

Zu den kardialen Symptomen der MPS VII-Erkrankung gehören Herzklappenanomalien (50%) sowie Kardiomyopathie (37%) (siehe Abbildung 3-3) (11). Die pathologische Akkumulation der GAG-gefüllten Vakuolen im Zytoplasma führt zu einer veränderten Form der Herzklappenzenellen von spindelförmig zu rund. Dadurch werden die Herzklappen und die dünnen Sehnenfäden, die an den freien Enden der Herzklappen ansetzen, dicker und führen zu einer Herzklappenstenose, die die kardiale Funktion negativ beeinflusst (7).

Komplikationen obstruktiver Atemwegs- und Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) gehören mit zu den häufigsten Todesursachen durch die MPS VII-Erkrankung.

Klinische Symptome im Brust- und Bauchbereich

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Symptomen weisen dreiviertel der Patienten eine Vergrößerung der Milz und der Leber auf (11). Die Ursache für die Vergrößerung der Organe liegt in der pathologischen Größenzunahme der einzelnen Zellen aufgrund der immer weiter fortschreitenden Akkumulation von GAG-gefüllten Vakuolen im Zytoplasma (7). Des Weiteren leiden über dreiviertel der Patienten (78% der Patienten) an Deformationen im Brustbereich. Über 60% der MPS VII-Patienten weisen zudem Leisten- oder Nabelbrüche auf (siehe Abbildung 3-3) (11).

Mortalität der MPS VII

Die Erkrankung verläuft progressiv und führt, auch bei Patienten, die einen NIHF überlebt haben oder keine NIHF-Symptomatik aufwiesen, zu einer verkürzten Lebenserwartung. Häufige Todesursachen bei Patienten mit MPS VII sind eine eingeschränkte Lungenfunktion (mitunter in Kombination mit obstruktiven Atemwegserkrankungen), Asphyxie als Folge von Problemen beim Schluckvorgang oder der Aspiration von Fremdkörpern und Herzerkrankungen. Zudem sind Komplikationen einer Anästhesie oder Knochenmarkstransplantation mit einem erhöhten letalen Risiko verbunden (11).

Etwa die Hälfte aller Betroffenen stirbt vor der Vollendung des ersten Lebensjahres, häufig bereits noch *in utero*. Das mediane Überleben von postnatal diagnostizierten Patienten wird auf 30 Jahre geschätzt (11, 12).

Natürlicher Verlauf der MPS VII

Bei der MPS VII-Erkrankung handelt es sich um ein Krankheitskontinuum, das je nach Verlauf mit schweren, irreparablen organischen und neurologischen Schädigungen sowie mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht. Wie bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten, ist der Krankheitsverlauf der MPS VII-Erkrankung, insbesondere hinsichtlich der klinischen Manifestationen, des Erkrankungsalters und der Progression, sehr heterogen. Es können daher keine pauschalen Aussagen darüber getroffen werden, welche Symptome bei einem Patienten im Einzelnen auftreten und in welcher Reihenfolge diese Symptome sich manifestieren. Die ersten Anzeichen und Symptome können ein NIHF, Hernien (im Nabel- oder Leistenbereich), grobe Gesichtszüge, eine Vergrößerung der Milz und der Leber, Skelettdeformierungen, kardiale oder respiratorische Auffälligkeiten, mentale Retardierung oder auch gehäuft auftretende Infektionen der Ohren sein. Insgesamt reicht die klinische Variabilität von Phänotypen mit frühen, gravierenden, Multisystem-Manifestationen, bei der eine rasche Progression der Krankheit beobachtet wird, bis hin zu Phänotypen mit späteren Manifestationen mit einem langsameren Voranschreiten der Erkrankung.

Ein rasch progredient – letaler – Verlauf der MPS VII-Erkrankung resultiert in einem frühzeitigen Versterben bereits *in utero* (meist ohne gesicherte Diagnose). Es wird vermutet, dass dies die häufigste Form der Erkrankung darstellt (11, 20, 33). Eine pränatale Ausbildung eines NIHF, die durch eine pathologisch vermehrte Flüssigkeitsansammlung in fetalen serösen Körperhöhlen und Weichteilen charakterisiert ist, ist wahrscheinlich die häufigste Todesursache, die mit dem Versterben *in utero* verbunden ist. Bei etwa 40% der lebend geborenen MPS VII-Patienten ist ein NIHF bekannt. Patienten, die mit einem NIHF geboren werden, versterben mitunter innerhalb von Tagen bis wenigen Monaten nach der Geburt an Herz-, Nieren-, und Lungenversagen (11). Es sind allerdings einige Fälle bekannt, in denen die Kinder diese kritische Phase überstanden und über die Kindheit hinaus überlebt haben (11). Diese Patienten zeigen eine große Spannbreite an Krankheitsmanifestationen und deren Ausprägungen (20, 38). Daher lässt das Vorliegen eines NIHF keine präzisen Voraussagen über die Progression des Krankheitsverlaufes zu.

Patienten, die die Neugeborenen-Phase mit NIHF überleben, oder solche mit Einsetzen der ersten Symptome in der Kindheit oder in der Jugend, bilden MPS VII-typische Symptome aus, die patientenindividuell sind. MPS VII-Patienten können verschiedene Verlaufsformen zeigen, die von langsamer bis hin zu schneller fortschreitenden Krankheitsverläufen reichen (11).

Nahezu alle Patienten haben multiple Skelettdeformierungen (Dysostosis multiplex), mentale Retardierungen unterschiedlicher Ausprägungen und grobe Gesichtszüge. Hinzu kommen patientenindividuell Symptome verschiedener Organsysteme: Rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Atemwege, die einer Behandlung mit Antibiotika bedürfen, treten vor allem in den ersten beiden Lebensjahren auf, danach nimmt die Häufigkeit ab (11). Viele Kinder haben ein beeinträchtigtes Hörvermögen, was wiederum zu Verzögerungen beim Spracherwerb führt. Deformierungen der Wirbelsäule und des Brustkorbs sind häufig und werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter. Die meisten Patienten bilden eine Vergrößerung der Leber und der Milz aus, welches eine begrenzte Beweglichkeit des Zwerchfells zur Folge hat, was

wiederum zu einer eingeschränkten Lungenfunktion beitragen kann. Eine Hüftdysplasie führt bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit zum Verlust der Gehfähigkeit, bei manchen Patienten bereits im Alter von 10 Jahren. Auffällige Herzgeräusche und ernsthafte Klappendefekte treten in Verbindung mit einer MPS VII-Erkrankung häufig auf. (11). Nahezu alle Patienten leiden an mentaler Retardierung, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann (11).

Regelhaft verläuft die Erkrankung progressiv und führt, auch bei Patienten, die einen NIHF überlebt haben oder keine NIHF-Symptomatik aufwiesen, zu einer verkürzten Lebenserwartung. Etwa die Hälfte aller Betroffenen stirbt vor der Vollendung des ersten Lebensjahres, häufig bereits noch *in utero* (11). Das mediane Überleben von postnatal diagnostizierten Patienten wird lediglich auf 30 Jahre geschätzt (12).

Um einen besseren Eindruck vom Verlauf der MPS VII zu vermitteln, sind im Folgenden zwei Fälle dargestellt:

Fallstudie: Männlicher Patient mit einem langsam progredienten Krankheitsverlauf (11)

Der in Abbildung 3-8 abgebildete Patient überlebte eine kritische Anfangszeit mit NIHF, in dessen Folge sich sein Zustand stabilisierte und die Krankheit langsamer voranschritt. Er litt unter mentaler Retardierung, einer Leber- und Milzvergrößerung, obstruktiven Atemwegserkrankungen, Herzklappenanomalien und Dysostosis multiplex mit progressiver Hüftdysplasie. Der Patient verstarb im Alter von 12 Jahren an - bei MPS VII-Patienten häufig auftretenden - Anästhesie-Komplikationen im Rahmen einer Zahnbehandlung (11).



Abbildung 3-8: Serienaufnahmen eines männlichen Patienten, der die frühkindliche Phase trotz eines neonatalen NHIF überlebt hat.

Der Patient (A) im Alter von zweieinhalb Monaten, (B) im Alter von sechs Monaten, (C) mit einem Jahr, (D) mit drei Jahren, (E) mit fünf Jahren, (F) mit sechs Jahren, (G) mit sieben Jahren, (H) mit acht Jahren, (I) mit neun Jahren und (J) mit 11 Jahren. Quelle: Montaña et al. 2016 (11).

Fallstudie: Männlicher Patient mit einem schnell progredienten Krankheitsverlauf (37)

Der Patient in Abbildung 3-6A wurde vorzeitig in der 35. Schwangerschaftswoche mit NIHF und einer pathologischen Vergrößerung der Leber und der Milz geboren. Im Alter von 18 Monaten litt der Junge an einer schwerwiegenden Kompression des Rückenmarks, die chirurgisch behandelt worden ist. In diesem Alter konnte auch die korrekte MPS VII-Diagnose gestellt werden. In den Folgejahren schritt die Erkrankung kontinuierlich voran. Der Junge hatte zunächst Laufen gelernt und konnte zur Schule gehen, allerdings verlor er die Gehfähigkeit in den darauffolgenden Jahren. Da sich die oberen Atemwege des Patienten aufgrund der Erkrankung verschlossen hatten, musste ein Luftröhrenschnitt durchgeführt werden. Der Patient litt zudem an einer fortschreitenden Herzklappenstenose, die zusammen mit der weiterhin fortschreitenden Vergrößerung der Leber und der Milz zu seiner zunehmend schlechteren Lungenfunktion beitrug. Der Patient musste im Alter von elf Jahren mehrfach wegen Lungenversagens und pathologischer endtidaler CO₂-Werte stationär behandelt werden. Ein Schulbesuch war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Die pulmonale Funktion ließ weiter nach, sodass eine maximal mögliche Behandlung mittels Tracheostomie und durchgängiger Beatmung notwendig war, die jedoch keine ausreichende Lungenfunktion herstellen konnte. Der Patient wurde über eine Magensonde ernährt und war aufgrund der schwerwiegenden Krankheitssymptome benommen, schläfrig und relativ inaktiv. Ein baldiges Versterben des Patienten wurde angenommen. Dank einer Sondergenehmigung zur Teilnahme an einem *Compassionate Use* Programm in den USA konnte der Junge mit Vestronidase alfa behandelt werden. Nach 16 Wochen Behandlung mit 2 mg/kg Vestronidase alfa alle zwei Wochen hatte sich der Zustand des Jungen deutlich verbessert. Die Leber- und Milzgröße hatten sich reduziert, die urinären GAG-Werte waren um mehr als 50 % gesunken und der Junge

konnte kurze Zeiten ohne Beatmung tolerieren (37). Der Patient hat ebenfalls an der pädiatrischen Studie mit Vestronidase alfa (UX003-CL203) teilgenommen und ist noch in Behandlung mit Vestronidase alfa.

Stadien der Erkrankung

Es gibt keine offizielle Einteilung der MPS VII-Erkrankung in Stadien oder Verlaufsformen, da die Verläufe höchst individuell sind und zudem insgesamt nur wenige Fälle publiziert sind, die keine pauschalen Verallgemeinerungen zulassen.

In der Literatur wird allerdings zwischen drei phänotypischen Gruppen unterschieden: (1) neonatale Form mit NIHF, (2) frühkindliche oder jugendliche Form mit NIHF Historie, und (3) frühkindliche oder jugendliche Form ohne NIHF Historie (11). Diese Einteilung ermöglicht eine Gruppierung der Betroffenen zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation bzw. der Diagnose anhand der NIHF-Symptomatik. Eine kürzlich durchgeführte Umfrage mit Ärzten ergab jedoch, dass selbst Patienten mit einer NIHF-Krankheitsgeschichte später im Leben patienten-individuelle klinische Manifestationen ausbildeten, die zudem von langsamer bis hin zu schneller voranschreitenden Verlaufsformen reichten (11). Daher können keine spezifischen Schlüsse aus diesen Einteilungen der Erkrankung bezüglich der Prognose eines Patienten im Hinblick auf die weitere Progression der Erkrankung, die Gesamtheit der zukünftig auftretenden Symptome und die Schwere der zukünftigen Manifestationen gezogen werden.

Diagnostik

Da die MPS VII-Erkrankung nur sehr selten auftritt, wird eine entsprechende Diagnostik nur auf Verdacht und nicht routinemäßig durchgeführt. In Deutschland existiert kein Neugeborenencreening für die MPS VII-Erkrankung, was zu einer Verzögerung der korrekten Diagnosestellung beiträgt. Zudem fehlt eine Leitlinie zur Diagnostik.

Sobald der Verdacht einer MPS VII-Erkrankung besteht, ist eine akkurate diagnostische Vorgehensweise notwendig. Dazu gehören das möglichst frühzeitige Hinzuziehen eines Humangenetikers und eines Stoffwechselfachspezialisten. Zur Diagnosestellung bei MPS VII werden dazu die Erhebung der Familienanamnese, die klinische Diagnostik und anschließend zur genaueren Abklärung ein biochemischer Enzymtest und ggf. ein genetischer Test durchgeführt (39).

Die Vorgehensweise in der Diagnostik der MPS VII-Erkrankung hängt zunächst entscheidend davon ab, ob die Auffälligkeiten pränatal oder postnatal auftreten und ob ein NIHF vorliegt oder nicht.

Diagnostische Vorgehensweise bei pränatalem NIHF Befund

Wird bei einem ungeborenen Kind ein Hydrops fetalis diagnostiziert, so werden im ersten Schritt mögliche Ursachen auf Seiten des Kindes (z.B. Ultraschalluntersuchung mit fetalem Echokardiogramm, fetale Gewebeentnahme, Pränataldiagnostik mit Karyotypisierung ggf. mit

Chromosomenanalyse) als auch auf Seiten der Mutter (z.B. serologische Tests, Kleinhäut-Betke-Test, Ausschluss von Infektionen) abgeklärt und eine Familienanamnese erstellt (40).

Führen die Untersuchungen zu keinem Befund und/oder besteht eine positive Familienanamnese für lysosomale Speicherkrankheiten, kann im nächsten Schritt auf lysosomale Speicherkrankheiten wie MPS-Erkrankungen getestet werden. Da lysosomale Speicherkrankheiten nur sehr selten auftreten und das Wissen um den Zusammenhang zwischen NIHF und einigen dieser Erkrankungen limitiert ist, werden diese Tests meist nur in spezialisierten Zentren durchgeführt (z.B. Villa Metabolica in Mainz, Zentrum für seltene Erkrankungen in Wiesbaden, Internationales Zentrum für lysosomale Speicherkrankheiten in Hamburg). Dazu werden aus der Amniozentese gewonnene Zellen kultiviert und für einen biochemischen Test zur Bestimmung der Enzymaktivität in den Zellen genutzt. Im Falle einer MPS VII zeigt dieser Test eine verringerte GUSB-Aktivität an.

Zur Sicherung der Diagnose kann an den Enzymtest eine molekulargenetische Testung auf Mutationen im *GUSB*-Gen angeschlossen werden (12, 41). Die Mutationsanalyse lässt sich am unkompliziertesten mit einer Sequenzierung der mRNA (nach reverser Transkription) durchführen (20, 22, 42). Die Sequenzierung der genomischen DNA gestaltet sich schwieriger, da es zahlreiche nicht translatierte Pseudogene des *GUSB*-Gens gibt, die das Ergebnis verfälschen können (23, 25).

Diagnostische Vorgehensweise bei postnatalem NIHF Befund

Wird bei einem Neugeborenen ein NIHF festgestellt, werden zunächst die inneren Organe untersucht. Dafür wird meist ein Röntgenbild des Brustkorbes, ein Elektrokardiogramm, eine Ultraschalluntersuchung von Herz, Lunge, Nieren und Gehirn durchgeführt. Zudem kann eine Analyse des Blutes, des Urins und der Flüssigkeit aus der Bauchhöhle oder aus den Pleurahöhlen durchgeführt werden. Falls das Neugeborene verstirbt, wird eine Autopsie durchgeführt (40).

Führen die vorangegangenen Untersuchungen zu keiner Diagnose, so kann im weiteren Schritt auf lysosomale Speicherkrankheiten getestet werden. Dazu wird mit Serum, mit Leukozyten-Lysat oder mit kultivierten Fibroblasten ein biochemischer Test zur Bestimmung der Enzymaktivität in den Zellen durchgeführt (43). Im Falle einer MPS VII zeigt dieser Test eine verringerte GUSB-Aktivität an. Bei einer bereits bekannten positiven Familienanamnese wird als einer der ersten Diagnoseschritte mittels genetischer Mutationsanalyse auf die MPS VII-Erkrankung getestet. Wie bereits oben beschrieben, kann in beiden Fällen zur Sicherung der Diagnose eine molekulargenetische Testung auf Mutationen im *GUSB*-Gen angeschlossen werden (12, 41).

Diagnostische Vorgehensweise ohne NIHF Befund

Die postnatale klinische Diagnose von Mukopolysaccharidosen basiert ohne Vorliegen eines neonatalen NIHF zunächst auf der Beobachtung typischer Merkmale wie etwa, Entwicklungsverzögerungen, mentaler Retardierung, Dysostosis multiplex, Hepatosplenomegalie, einer auffällig kleinen Statur oder charakteristischen Gesichtszügen (21). Besteht anhand der klinischen Merkmale des Patienten der Verdacht einer

Mukopolysaccharidose, so wird ein Urintest auf GAGs im Allgemeinen durchgeführt, da diese bei Mukopolysaccharidosen vermehrt über den Urin ausgeschieden werden (44, 45).

Die folgende biochemische Diagnose dient der Identifizierung der MPS-Form bzw. der Sicherung der Verdachtsdiagnose, da der Urintest auch falsch-negative Ergebnisse liefern kann (45). Für die MPS VII basiert die biochemische Diagnostik auf dem Nachweis einer Defizienz an GUSB-Aktivität im Serum, in Leukozyten-Lysat oder in kultivierten Fibroblasten mittels Enzym-Test (21). Zur Sicherung der Diagnose kann auch hier eine molekulargenetische Testung auf Mutationen im *GUSB*-Gen angeschlossen werden (12, 41).

MPS VII-Patienten erhalten die korrekte Diagnose mitunter erst Jahre nach dem Auftreten erster Symptome, abhängig davon wann und mit welchen Symptomen sich die Erkrankung manifestiert. Grund für die verspätete Diagnose ist zum einen die extreme Seltenheit der MPS VII, die dazu führt, dass die Erkrankung auch bei den behandelnden Ärzten nur wenig bekannt ist, und zum anderen die Heterogenität der Symptome, die häufig nicht sofort den Verdacht einer lysosomalen Speicherkrankheit nahelegen. In der Studie von Montaña et al. (2016), in der Informationen von 56 Patienten gesammelt wurden, wurde bei etwa 34 % der Patienten eine Diagnose vor dem ersten Geburtstag gestellt (darunter auch pränatale Diagnosen), bei 16 % im zweiten oder dritten Lebensjahr, bei 11 % im vierten oder fünften Lebensjahr, bei 20 % zwischen dem sechsten und zehnten Lebensjahr. Nur 12 % der Patienten erhalten die Diagnose nach dem 10. Geburtstag. In 7% der Fälle konnten keine Angaben hinsichtlich des Alters des Patienten bei der Diagnose gemacht werden (11). Eine Analyse von 53 Patienten mit postnataler MPS VII-Diagnose hat ein medianes Alter von 11 Monaten bei Diagnose ergeben (12). Zur Verdeutlichung sind im Folgenden zwei Patientengeschichten dargestellt:

Fallstudie: Männlicher Patient mit einem neonatalen NIHF sowie einem langsamen progredienten Verlauf und deutlich verzögerter Diagnosestellung (33)

Bei dem Jungen, der bereits zwei gesunde Geschwister hatte, wurde in der 24. Schwangerschaftswoche ein NIHF mit Aszites diagnostiziert.

Das Kind wurde termingerecht mit normaler phänotypischer Erscheinung geboren, hatte keine Atemschwierigkeiten, allerdings lagen eine milde Hepatosplenomegalie und eine beidseitige Inguinalhernie vor. Aufgrund von schaumig degenerierten Zellen in einer Leberbiopsie und einem Mangel an saurer Lipase-Aktivität wurde die Diagnose der seltenen Lipidspeicherkrankheit Morbus Niemann-Pick Typ C gestellt.

Bis zum achten Lebensjahr zeigte der Patient eine nahezu normale neurologische Entwicklung mit leichten Auffälligkeiten in der Sprachentwicklung, milden Gelenkkontrakturen und beidseitig avaskulären Nekrosen des Femurkopfes. Dennoch wurde die Diagnose Morbus Niemann-Pick Typ C mit leichter Progression beibehalten.

Im Alter von acht Jahren wurde der Patient in eine klinische Studie eingeschlossen, in der Morbus Niemann-Pick Typ C Patienten mit einer Substratreduktions-Therapie behandelt werden sollten. Dabei wurde festgestellt, dass der Junge weder eine für Morbus Niemann-Pick Typ C Patienten typische Erhöhung der Chitotriosidase, noch eine horizontale Sakkade (eine

schnelle unwillkürliche Bewegung beider Augen zur Erfassung eines neuen Fixationspunktes) aufwies. Dafür wurden eine Hornhauttrübung, eine Hüftdysplasie sowie ein Mangel an GUSB-Aktivität diagnostiziert, sodass schließlich die korrekte MPS VII-Diagnose gestellt werden konnte.

Fallstudie: Fötus mit NIHF und pränataler Diagnosestellung (46)

In der zwanzigsten Schwangerschaftswoche wurde ein Hydrops fetalis mit Aszites, Hautödemen und verdickter Nackenfalte diagnostiziert. In der Familie waren bisher keinerlei genetische Krankheiten oder sonstige Auffälligkeiten bei Neugeborenen aufgetreten. Allerdings hatte die Mutter zuvor zwei Fehlgeburten gehabt, darunter ein Fall mit NIHF, für den jedoch keine Ursache festgestellt werden konnte.

Noch in der zwanzigsten Schwangerschaftswoche wurde eine Pränataldiagnostik durchgeführt, die vorläufigen metabolischen Untersuchungen ergaben einen Verdacht auf MPS VII. In der 28. Schwangerschaftswoche lagen die Ergebnisse eines Enzymtests mit kultivierten fetalen Fibroblasten vor: Während andere lysosomale Enzyme eine normale Aktivität zeigten, war keine GUSB-Aktivität nachweisbar, sodass die MPS VII-Diagnose gesichert werden konnte.

Das Kind wurde in der 28. Schwangerschaftswoche lebend mit schwerem NIHF geboren und verstarb innerhalb von 15 Minuten nach der Geburt.

Therapie

In Deutschland ist zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers kein weiteres Arzneimittel erhältlich, das für die Behandlung der MPS VII zugelassen ist. Vestronidase alfa ist die erste und bisher einzige zugelassene spezifische, kausale Therapie für MPS VII.

Aus Mangel an kausalen Therapiemöglichkeiten, war eine symptomatische, mitunter palliative Behandlung bisher die Standardtherapie für MPS VII-Patienten. Ziel dieser Behandlung ist eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten. Die Art der Behandlung hängt dabei von der Art und der Schwere der klinischen Manifestationen ab und erfordert in aller Regel eine multidisziplinäre Herangehensweise von Pädiatern, chirurgischen Orthopäden, Kardiologen, Radiologen, Neurologen, Anästhesisten, HNO, Kieferchirurgen und Ophthalmologen (16, 47).

Die bisher übliche Behandlung von MPS VII umfasst eine Reihe an unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen zur Behandlung von Komorbiditäten. Darunter wird am häufigsten eine Korrektur der Hernien (Verschluss eines Leisten- oder Nabelbruchs) durchgeführt, gefolgt vom künstlichen Hüftersatz. Des Weiteren werden Halswirbelkörperfusionen und weitere orthopädische Eingriffe an der Wirbelsäule durchgeführt, um die Stabilität der Wirbelsäule zu erhöhen und eine weitere Verstärkung der Deformierungen zu verhindern sowie Kompressionen des Rückenmarks zu verringern bzw. zu beheben. Durch die Deformierungen der Beine sind mitunter Operationen an den Knien und den Fußgelenken notwendig. Das Entfernen der Rachen- und Gaumenmandeln ist im Falle immer wieder auftretender Entzündungen, obstruktiven Schlafapnoen und rezidivierenden Infekten indiziert. Weitere

operative Eingriffe sind die Öffnung stenotisch veränderter Herzklappen (Valvuloplastie, Herzklappenersatz), ein Trommelfellschnitt (Myringotomie und Paukenröhrcheneinlage) im Falle häufiger Mittelohrentzündungen sowie die Hornhauttransplantation (11, 47).

Zusätzlich zu den chirurgischen Eingriffen sind meist unterstützende Maßnahmen, wie etwa die Druckbeatmung ggf. mit Sauerstoffzufuhr, logopädische Therapien, ergotherapeutische Behandlungen, Physiotherapie zum Erhalt der Gelenkbeweglichkeit oder der Gebrauch von Hörhilfen, Sehhilfen, Orthesen, Korsetts, Gehhilfen und Rollstühlen notwendig.

Der Steifheit und der eingeschränkten Beweglichkeit von Gelenken werden mit gezielten physiotherapeutischen Übungen begegnet, die den Bewegungsumfang der Gelenke erhalten sollen. Es wird empfohlen mit diesen Übungen frühzeitig zu beginnen, da einmal aufgetretene starke Beweglichkeitseinschränkungen in der Regel nicht rückgängig gemacht werden können. Insgesamt kann das Fortschreiten der Gelenksteifheit so jedoch nicht verhindert, sondern lediglich verlangsamt werden (5).

Da viele Patienten an rezidivierenden Infektionen des Mittelohrs und der Atemwege leiden, kommt es zum häufigen Einsatz von Antibiotika. Zudem werden MPS VII-Patienten häufig Bronchodilatoren verabreicht und zusätzlicher Sauerstoff zugeführt, um die eingeschränkte Lungenfunktion auszugleichen (5, 11). Häufig ist die Gabe von Schmerzmitteln notwendig, da muskuloskelettale Deformierungen zu starken, oftmals dauerhaften Schmerzen führen können.

Daneben besteht im Rahmen experimenteller Behandlungen auch die Möglichkeit der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, die lediglich bei sieben Patienten durchgeführt worden ist (11, 48, 49). Die begrenzten Ergebnisse der hämatopoetischen Stammzelltherapie deuten darauf hin, dass weitere neurologische Komplikationen verzögert oder verhindert werden können. Jedoch hat die Therapie wenig bis keine Auswirkungen hinsichtlich der Skelettdeformationen, außer diese wird in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt. Die hämatopoetische Stammzelltherapie ist zudem mit einer hohen Mortalität verbunden. Der Nutzen der Stammzelltherapie ist nicht sicher belegt (11).

Zu beachten ist, dass die symptomatische Behandlung nur eine begrenzte Besserung oder Stabilisierung der Symptome erreichen kann. Das Fortschreiten der Krankheit durch die kontinuierliche Akkumulierung von GAGs kann insgesamt nicht aufgehalten werden, sodass MPS VII regelhaft 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 mit Vestronidase alfa begegnet wird.

Prognose

Trotz der Heterogenität des Krankheitsbildes ist der Verlauf regelhaft progressiv und führt zu zunehmenden Schädigungen und Funktionseinschränkungen multipler Organsysteme. Die Prognose für Patienten mit MPS VII war bisher, auch auf Grund der fehlenden kausalen Therapie, schlecht. Es handelt sich bei der MPS VII um ein Krankheitskontinuum, das je nach Verlauf mit schweren, irreparablen organischen und neurologischen Schädigungen und mit

einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht. Zwar gibt es einzelne Berichte von sehr langsam progredienten Krankheitsverläufen, bei denen die Patienten bis in das fünfte Lebensjahrzehnt überlebt haben, allerdings überleben Patienten mit einem schnelleren fortschreitenden Verlauf selten bis zum 20. Lebensjahr (12). Etwa die Hälfte aller Betroffenen stirbt vor dem ersten Geburtstag, häufig bereits noch *in utero*, und das mediane Überleben von postnatal diagnostizierten Patienten wird auf lediglich 30 Jahre geschätzt (12).

Ziel der Behandlung mit Mepsevii® ist eine verbesserte Prognose für betroffene Patienten. So soll das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt oder nach Möglichkeit gestoppt werden. Insbesondere eine frühzeitige Gabe von Mepsevii® führt dazu, dass irreversiblen Schäden, die im Verlauf der Krankheit entstehen, entgegengewirkt wird.

Um die sehr selten auftretende MPS VII-Erkrankung besser charakterisieren zu können sowie den klinischen Nutzen der Therapie mit Mepsevii® zu untersuchen, wird Ultragenyx ein DMP (*Disease Monitoring Program*) initiieren (UX003-CL401/MPS VII DMP), in dem MPS VII-Patienten eingeschlossen werden, die mit Mepsevii® behandelt werden sowie Patienten, die keine Mepsevii® Behandlung erhalten. Insgesamt sollen 35 Patienten in das DMP-Programm aufgenommen und über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren beobachtet werden (50).

Charakterisierung der Zielpopulation

Mepsevii® ist das erste spezifische Therapeutikum, das für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der MPS VII zugelassen wurde. Die Zielpopulation für die Therapie mit Mepsevii® umfasst alle Patienten mit MPS VII, bei denen nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der MPS VII auftreten.

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.

Die MPS VII ist eine sehr seltene, progressive, lebensverkürzende, systemische Erkrankung, (10). Ursächlich für die Erkrankung ist ein Mangel an lysosomaler β -Glucuronidase-Aktivität, wodurch nicht abgebaute GAG-Metabolite in den Lysosomen verschiedener Gewebe akkumulieren und im Laufe der Zeit zu einer zunehmenden Schädigung und einem Funktionsverlust der Organe führen (11).

Es handelt sich bei der MPS VII um ein Krankheitskontinuum, wobei sich die klinische Präsentation und die Progression der Erkrankung über ein äußerst breites klinisches Spektrum

erstrecken. Patienten mit einem raschen Krankheitsverlauf versterben häufig bereits *in utero* oder wenige Tage bis Monate nach der Geburt. U.a. steht der neonatale NIHF mit dem frühen Versterben *in utero* oder kurz nach der Geburt im Zusammenhang. Patienten ohne NIHF-Symptomatik und solche die trotz NIHF über die Kindheit hinaus überleben, zeigen einen sehr variablen Krankheitsverlauf (11). Erste Symptome manifestieren sich in der frühen Kindheit, meist bereits *in utero*, sodass diese nach der Geburt apparent sind (12). Dazu gehören in der Regel allgemeine Wachstumsstörungen, Leber- und Milzvergrößerungen (Hepatosplenomegalie), Knochendeformationen und grobe Gesichtszüge (12). Des Weiteren kann es zu einer Hornhauttrübung, dem Verlust der Hörfähigkeit, immer wiederkehrenden Infektionen des Mittelohrs sowie der Atemwege, einer Verdickung des Weichgewebes im Mund-Rachenraum und Herzproblemen kommen. In der Regel sind die Patienten auch kognitiv stark beeinträchtigt (11, 12). Daneben gibt es vereinzelte Berichte von Patienten mit einem langsameren Krankheitsverlauf im Erwachsenenalter, bei denen lediglich geringe Knochenveränderungen und leicht grobe Gesichtszüge bei meistens normalem Wachstum und normaler Intelligenz beobachtet wurden (11, 13).

Belastung für MPS VII-Patienten

Die bisherige symptomatische, mitunter palliative Behandlung von MPS VII-Patienten umfasst zum einen nicht-invasive unterstützende Maßnahmen, wie Druckbeatmung mit Sauerstoffzufuhr, logopädische Therapien, Physiotherapie zum Erhalt der Gelenkbeweglichkeit oder den Gebrauch von Hörhilfen und Rollstühlen. Darüber hinaus werden bei MPS VII-Patienten häufig chirurgische Eingriffe durchgeführt, wie etwa die Entfernung vergrößerter Rachenmandeln, die Erweiterung der Herzklappen, Korrekturen im Nabel- und / oder Leistenbereich, Operationen des Hüftgelenks, Hornhauttransplantationen, operative Dekompressionen sowie orthopädische Eingriffe (11, 47). Diese Operationen können die Symptome zum einen nur abmildern und, etwa bei Operationen zur Stabilisierung der Wirbelsäule, die weitere Verschlechterung des Zustandes lediglich verlangsamen. Zum anderen bergen die Eingriffe selbst hohe Risiken. Beispielsweise kann eine Atlanto-axiale Instabilität des Halses (verursacht durch eine odontoide Hypoplasie) zu Komplikationen während der Anästhesie mit Intubation und infolgedessen zum Tod führen (11). Aufgrund dieser Tatsache sind Operationen bei MPS VII-Patienten, wenn möglich, zu vermeiden, auch wenn diese Eingriffe eine zeitweilige Besserung der Symptome mit sich bringen. Neben dieser symptomatischen Behandlung besteht im Rahmen experimenteller Behandlungen auch die Möglichkeit der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen, die jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Gemäß der Studie von Montaña et al. verstarben drei der fünf MPS VII-Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen haben (11). Insgesamt besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf, insbesondere in der Notwendigkeit operative Eingriffe zu verhindern, dem durch die kausale Therapie der MPS VII mit Vestronidase alfa begegnet wird.

Die mannigfaltigen Symptome der Patienten, die bisher nicht nachhaltig behandelt werden konnten, verkürzen die Lebenszeit und schränken die Körperfunktionen der Patienten auf vielfache Weise ein, wodurch die Lebensqualität der Betroffenen stark reduziert ist:

Die zunehmende Steifheit der Gelenke und Deformierung der Wirbelsäule gehen zum einen mit Schmerzen einher, die mitunter eine dauerhafte Schmerztherapie notwendig machen, und führen andererseits zu einer zunehmenden Einschränkung der Funktionsfähigkeit (5). Die Patienten verlieren sowohl fein- und grobmotorische Fähigkeiten als auch ihre Gehfähigkeit. Mitunter können Patienten schon im Alter von 10 Jahren nicht mehr selbstständig laufen und sind auf Hilfsmittel wie einen Rollstuhl angewiesen (11).

Die Lebensqualität der Betroffenen wird des Weiteren durch Symptome wie etwa ein eingeschränktes Hörvermögen, den Verlust der Sehfähigkeit, ein eingeschränktes Sprachvermögen, eine verringerte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer eingeschränkten Lungenfunktionsfähigkeit und eine zunehmende Demobilisierung stark gemindert (11).

Hinzu kommt bei den meisten Patienten eine mentale Retardierung, die mild oder auch sehr stark ausgeprägt sein kann (11), und die Selbstständigkeit der Patienten stark einschränken kann.

Der allgemeine fortschreitende Funktionsverlust erschwert den Betroffenen zunehmend die Teilhabe am sozialen Leben. So kann es beispielsweise sein, dass betroffene Kinder ab einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr in der Lage sind, an den Aktivitäten ihrer gesunden Altersgenossen (beispielsweise Sport) teilzunehmen (51).

Bei diesen Ausführungen ist zu beachten, dass die MPS VII-Erkrankung eine große Variabilität der klinischen Symptome und der Verlaufsformen aufweist (11). Patienten mit einem rasch progredienten Krankheitsverlauf können von Beginn an sowohl mental stark retardiert als auch körperlich stark beeinträchtigt sein, sodass sie ihr ganzes Leben keinerlei Selbstständigkeit entwickeln und stattdessen auf durchgehende intensive Pflege angewiesen sind.

Belastung für Angehörige

Neben der Belastung für die Patienten stellt eine MPS VII-Erkrankung auch immer eine große Belastung für die Angehörigen der Betroffenen dar.

So sind Eltern (und weitere Familienangehörige) großen psychischen und bei pflegebedürftigen Kindern physischen Belastungen ausgesetzt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gestaltet sich die Diagnosestellung meist schwierig und kann je nach auftretenden Symptomen Monate bis Jahre dauern (11). Sobald die MPS VII-Diagnose gestellt ist, müssen die Eltern damit umgehen, dass ihr Kind an einer fortschreitenden, die Lebensqualität stark einschränkenden Krankheit leidet, die sich lebensverkürzend auswirken wird, wobei der genaue Verlauf der Erkrankung nicht vorhergesagt werden kann. So beschreiben betroffene Eltern ihr Leben mit einem Kind, das an MPS VII erkrankt ist, als Achterbahnfahrt, geprägt von Phasen großer Unsicherheit, Hoffnungslosigkeit, Durchhalten sowie Machtlosigkeit aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten (51).

Je nach Ausprägung der Krankheitsmanifestationen bestimmt die Erkrankung das gesamte Familienleben. So nehmen regelmäßige Behandlungstermine viel Zeit in Anspruch und je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto mehr Pflege brauchen die Betroffenen, sodass Eltern

mitunter ihre Berufstätigkeit aufgeben müssen, um sich vollständig der Pflege ihres Kindes widmen zu können (51).

Medizinischer Bedarf

Die MPS VII ist eine seltene, schwerwiegende, progressive und lebensverkürzende Erkrankung, für die bisher nur symptomatische und palliative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung standen, mit dem Ziel die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und so lange wie möglich zu erhalten. Die symptomatische Behandlung kann insgesamt nur eine begrenzte Besserung oder Stabilisierung der Symptome erreichen, ein Fortschreiten der Erkrankung jedoch nicht aufhalten. Auf Grund dieser Umstände besteht für Patienten mit MPS VII ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf, dem durch die Behandlung mit Vestronidase alfa begegnet wird.

Vestronidase alfa ist die erste und bisher einzige spezifische, kausale Therapie für MPS VII. Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen β -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. Ziel der Therapie mit Vestronidase alfa ist es, das Fortschreiten der MPS VII-Erkrankung zu verlangsamen und ggf. ganz zu verhindern.

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.

Die MPS VII-Erkrankung ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung, bei der die Aktivität der lysosomalen Hydrolase β -Glucuronidase (GUSB), die wiederum die Degradation der Glykosaminoglykane (GAGs) Dermatan sulfat, Heparan sulfat und Chondroitin sulfat katalysiert, vermindert ist. Der Mangel der GUSB-Aktivität führt zu der Akkumulation nicht abgebauter GAG-Metabolite in den Lysosomen und folglich zu einer Dysfunktion des Lysosoms. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Schädigung und einem Funktionsverlust der betroffenen Organe, die mit einem stark progressiven Verlauf der Erkrankung sowie der Abhängigkeit von ständiger Betreuung und Pflege gepaart ist. Die klinischen Präsentationen der MPS VII erstrecken sich über ein breites Spektrum und manifestieren sich meist bereits in der frühen Kindheit. Das mediane Überleben von postnatal diagnostizierten Patienten wird auf 30 Jahre geschätzt. MPS VII-Fälle mit einer raschen

Progredienz mit letalem Krankheitsverlauf versterben bereits in utero oder kurz nach der Geburt (12).

Vestronidase alfa ist eine rekombinante Form der humanen β -Glucuronidase und ersetzt exogen das fehlende Enzym, welches für den Abbau der GAGs notwendig ist. Vestronidase alfa ist die erste zugelassene Therapie zur Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der MPS VII.

MPS VII zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen (ultra-rare diseases). Epidemiologische Daten zu seltenen und speziell zu sehr seltenen Erkrankungen liegen häufig nicht vor und können lediglich geschätzt werden. Die Datenlage zur Prävalenz und zur Inzidenz der MPS VII ist insgesamt somit schlecht. Außerdem ist, bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung, das Wissen um die Erkrankung insgesamt sehr begrenzt (in der Literatur sind weltweit lediglich 143 Fälle beschrieben) (16). Aufgrund dessen existieren nur sehr wenige Quellen, die Daten zur Epidemiologie bereitstellen.

Um dennoch einen möglichst genauen Überblick über die Epidemiologie der MPS VII zu erhalten, werden die verfügbaren Informationen zur Prävalenz und Inzidenz der MPS VII im Folgenden vorgestellt und diskutiert.

Weltweite Inzidenz/Prävalenz

Insgesamt ist die MPS VII-Erkrankung eine der am seltensten vorkommenden MPS-Erkrankungen mit einer sehr geringen Prävalenz und Inzidenz. Die Prävalenz wird laut orpha.net lediglich mit unter 1:1.000.000 geschätzt und bietet somit keine genaue Angabe. Die Geburtenprävalenz wird in der Literatur mit 1:250.000 – 1:5.000.000 Geburten angegeben (4, 15, 16). Die Geburtenprävalenz wird häufig als Schätzung für die Inzidenz seltener Erkrankungen, die durch eine angeborene Fehlbildung charakterisiert sind, verwendet. Da es sich bei der MPS VII-Erkrankung um einen angeborenen Gendefekt handelt, kann mit Hilfe der Geburtenprävalenz die Inzidenz geschätzt werden. Die Geburtenprävalenz wird berechnet mit Hilfe der Anzahl der diagnostizierten MPS VII-Patienten in einem bestimmten Zeitraum dividiert durch die absolute Anzahl der Lebendgeburten in dem gleichen Zeitraum. Die Geburtenprävalenz wird in der Regel pro 100.000 Lebendgeburten angegeben (15). Die Publikation von Khan et al. vergleicht die Geburtenprävalenzen der MPS VII-Erkrankung in verschiedenen Ländern (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Geschätzte Inzidenz von MPS VII in verschiedenen Ländern pro Kontinent.

Quelle: Khan et al., 2017 (15).

Land/ Region	Geschätzte Inzidenz (Geburtenprävalenz) per 100.000 Lebendgeburten	Zeitraum	Quelle
Europa			
Dänemark	0	1975 - 2004	Malm et al. (52)

Estland	0	1985 - 2006	Krabbi et al. (53)
Deutschland	0	1980 - 1995	Baehner et al. (54)
Niederlande	0,24 (1:420.000)	1970 - 1996	Poorthius et al. (55)
Nordirland	0	1958 - 1985	Nelson et al. (56)
Norwegen	0	1979 - 2004	Malm et al. (52)
Polen	0	1970 - 2010	Jurecka et al. (57)
Schweden	0	1975 - 2004	Malm et al. (52)
Schweiz	0,038 (1:2.600.000)	1975 - 2008	Khan et al. (15)
Tschechische Republik	0,02 (1:5.000.000)	1975 - 2008	Poupetowa et al. (58)
Amerika			
Brasilien	0	1994 - 2012	Federhen et al. (59)
Vereinigte Staaten	0,05 (1:2.000.000)	1995 - 2005	Yana Puckett et al. (60)
British Columbia	0,29 (1:350.000)	1972 - 1996	Applegarth et al. (61)
Afrika			
Tunesien	0	1988 - 2005	Ben Turkia et al. (62)
Asia			
Japan	0,02 (1:5.000.000)	1982 - 2009	Khan et al. (15)
Saudi-Arabien	0	1983 - 2008	Moammar et al. (63)
Südkorea	0	1994 - 2013	Cho et al. (64)
Taiwan	0	1984 - 2004	Lin et al. (65)
Australien			
Australien	0,047 (1:2.100.000)	1980 - 1996	Meikle et al. (66)

Die Tabelle 3-2 zeigt hinsichtlich der geschätzten Inzidenz ein heterogenes Bild, das wiederum die Seltenheit der Erkrankung widerspiegelt. In 12 von 19 Ländern wurden in den untersuchten Zeiträumen keine MPS VII-Patienten diagnostiziert. In den Ländern, in denen MPS VII-Patienten registriert wurden, lag die geschätzte Inzidenz zwischen 1:420.000 Lebendgeburten in den Niederlanden und 1:5.000.000 Lebendgeburten in Japan und der Tschechischen Republik. In Deutschland wurden laut der Studie von Baehner et al. (2005) keine Patienten diagnostiziert (54).

Zurzeit sind weltweit 74 lebende, diagnostizierte MPS VII-Patienten bekannt. Es wird jedoch geschätzt, dass die Zahl der MPS VII-Patienten weltweit ca. 200 beträgt (Ultragenyx, interne Information). Da keine Publikationen zu der aktuellen Prävalenz der MPS VII-Patienten in den einzelnen Ländern verfügbar sind, wurden für dieses Dossier eigene interne Recherchen mit Ärzten der Spezialkliniken einzelner Länder durchgeführt, mit denen Ultragenyx im regen Austausch steht. Insgesamt hat Ultragenyx daher einen sehr guten Überblick über die

diagnostizierten Patienten in den einzelnen Ländern, speziell in Amerika und Europa. In Tabelle 3-3 sind anhand der Informationen von Ultragenyx die derzeitig, weltweit diagnostizierten MPS VII-Patienten angegeben.

Tabelle 3-3: Derzeitige Prävalenz von MPS VII-Patienten in verschiedenen Ländern pro Kontinent. Stand Juli 2018.

Land	Diagnostizierte Patienten	Gesamtbevölkerung (2017) in 1.000 ^a	Geschätzte Prävalenz
Europa			
Deutschland	2	82.670	1:41.348.000
Estland	1	1.320	1:1.315.000
Frankreich	7	67.120	1:9.588.000
Litauen	1	2.830	1:2.828.000
Niederlande	4	17.130	1:4.283.000
Portugal	4	10.290	1:2.573.000
Schweiz	1	8.470	1:8.466.000
Spanien	6	46.570	1:7.762.000
Tschechische Republik	1	10.590	1:10.591.000
Türkei	8	80.750	1:10.093.000
Vereinigtes Königreich	1	66.020	1:66.022.000
Amerika			
Argentinien	1	44.270	1:44.271.000
Brasilien	7	209.290	1:29.898.000
Chile	1	18.050	1:18.055.000
Mexiko	3	129.160	1:43.054.000
Vereinigte Staaten	20	325.720	1:16.286.000
Asien			
Japan	4	126.790	1:31.696.000
Malaysia	1	31.620	1: 31.624.000
Republik China	1	23.570	1:23.574.000
a: Quellen: (67, 68)			

Wie in Tabelle 3-3 ersichtlich, weichen die Ergebnisse der Prävalenz je nach Region voneinander ab und zeigen daher ein sehr heterogenes Bild. Die berechnete Prävalenz liegt zwischen 1:1.315.000 und 1:66.022.000. Diese Daten sind konform mit der Angabe auf der orpha.net-Webseite, die eine Prävalenz unter 1:1.000.000 angibt. Die Anzahl der

diagnostizierten Patienten in den untersuchten europäischen Ländern reicht von eins bis acht zurzeit lebenden diagnostizierten Patienten. In Deutschland sind zurzeit zwei lebende, diagnostizierte Patienten bekannt (17). Unter Berücksichtigung der Gesamtbevölkerung von Deutschland ist von einer Prävalenz von 1:41.348.000 auszugehen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die MPS VII-Erkrankung eine äußerst seltene Erkrankung ist und nur wenige publizierte Studien existieren. Die Angaben zur geschätzten Inzidenz und Prävalenz beziehen sich daher jeweils nur auf einzeln durchgeführte Studien. Zudem basieren die Vielzahl der publizierten Angaben zur Inzidenz für die MPS VII-Erkrankung auf unterschiedlichen untersuchten Zeiträumen, die keine einheitliche Aussage zur aktuellen epidemiologischen Datenlage zulassen. Zusätzlich kann es möglicherweise aufgrund z.B. neuer Diagnoseverfahren (z.B. molekulargenetische Diagnose) und neueren Erkenntnissen über die Erkrankung (z.B. Zusammenhang zwischen MPS VII und NIHF) zu einer Diskrepanz zwischen älteren untersuchten Zeiträumen und der aktuellen epidemiologischen Datenlage kommen. Die geschätzten Daten zur Prävalenz und Inzidenz sind daher mit Unsicherheiten behaftet. Zudem ist die MPS VII eine sehr seltene Erkrankung, die aufgrund des schnellen Versterbens sehr schwerer Fälle und der geringen Kenntnis der Krankheit, insbesondere in den Ländern mit einer unterentwickelten Gesundheitsversorgung oft unentdeckt bleibt.

Prävalenz und Inzidenz von MPS VII-Patienten in Deutschland

Insgesamt ist die epidemiologische Datenlage der MPS VII-Erkrankung in Deutschland sehr ungenau und basiert nur auf einzelnen Studien. Da zudem für MPS VII kein eigener ICD-Schlüssel existiert, sondern die MPS VII stattdessen mit anderen MPS-Formen zusammen als E76.3 klassifiziert wird, lassen sich auch aus amtlichen Statistiken keine exakten Informationen zur Prävalenz ableiten (69). Orpha.net gibt eine Prävalenz der MPS VII-Erkrankung von unter 1<1.000.000 an. Bezogen auf diese Angabe gäbe es theoretisch in Deutschland weniger als 83 MPS VII-Patienten. Eine Publikation, die Daten für Deutschland zur Verfügung stellt, stammt von einer Studie, publiziert von Baehner et al. aus dem Jahr 2005, die einen Zeitraum von 1980 bis 1995 betrachtet und Daten aus verschiedenen Laboren, Zentren und Patientengesellschaften zusammenfasst. Gemäß der Studie wurden in diesem Zeitraum keine MPS VII-Patienten in Deutschland diagnostiziert (54). Eine neuere Studie von Montaña et. al. aus dem Jahre 2016 dokumentiert insgesamt seit Entdeckung der Erkrankung zehn deutsche MPS VII-Fälle, von denen acht Fälle einen NIHF aufwiesen (11). Die Studie stützt sich auf eine telefonische Befragung mit Herrn Prof. Dr. Michael Beck (ehemaliger Leiter des universitären Stoffwechszentrums Mainz „Villa Metabolica“). Laut Angaben der Patientenselbsthilfegruppe „Gesellschaft für Mukopolysaccharidose e.V.“, die 1986 gegründet worden ist, gab es in Deutschland fünf MPS VII-Patienten, die auch Mitglied in der Patientenselbsthilfegruppe waren und von denen heute nur noch zwei Patienten leben (Informationen stammen von der Geschäftsführerin der Patientenorganisation Carmen Kunkel) (17). Bei den zwei lebenden Patienten handelt es sich um einen erwachsenen Patienten sowie eine jugendliche Patientin. Da die Erkrankung äußerst selten ist und zudem nur eine Patientenorganisation für MPS-Erkrankungen in Deutschland existiert, ist davon auszugehen, dass fast alle MPS VII-Patienten, die in Deutschland diagnostiziert wurden, Mitglied dieser Organisation sind bzw. waren.

Da keine publizierten Daten bezüglich der aktuellen epidemiologischen Datenlage zu der MPS VII-Patientenpopulation in Deutschland existieren, wird die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung geschätzt. Die Schätzung basiert auf der publizierten Anzahl an MPS VII-Patienten in Deutschland aus Montaña et. al. (2016) (10 MPS VII-Fälle im Zeitraum von 1973-2016) und der bestätigten Anzahl an MPS VII-Patienten der Gesellschaft für MPS e.V. (5 MPS VII-Fälle im Zeitraum von 1986 – 2017) (11, 17). Die geschätzte Inzidenz der Erkrankung wird mit der Geburtenprävalenz berechnet. Die Geburtenprävalenz wird mit Hilfe der Anzahl der diagnostizierten MPS VII-Patienten in einem bestimmten Zeitraum dividiert durch die absolute Anzahl der Lebendgeburten in dem gleichen Zeitraum berechnet. Die kumulative Inzidenz wurde dabei im Zeitraum von 1973 bis 2016 (10 MPS VII-Fälle) sowie im Zeitraum von 1986 bis 2017 (5 MPS VII-Fälle) berechnet. Die absolute Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland wurde aus der Datenbank des statistischen Bundesamtes entnommen (70). Für 2017 liegen bereits vorläufige Daten vor. Die geschätzte kumulative Inzidenz für MPS VII liegt somit in Deutschland bei 1:3.417.000 bis 1:4.856.000 Lebendgeburten. Es ist somit mit 0,16 bis 0,23 Lebendgeburten an MPS VII pro Jahr zu rechnen. Das entspricht einem MPS VII-Fall in 4,4 bis 6,4 Jahren.

Aus der Neuerkrankungsrate kann die Prävalenz einer seltenen Erkrankung geschätzt werden. Für die Schätzung sind zudem Daten zur durchschnittlichen Lebenserwartung der MPS VII-Patienten notwendig. Es liegen Ergebnisse einer Querschnittsstudie vor, in der 53 MPS VII-Patienten eingeschlossen wurden. Gemäß der Studie lag das durchschnittliche Alter postnatal diagnostizierter MPS VII-Patienten bei 30 Jahren (12). Bei durchschnittlichen 752.191 Geburten pro Jahr zwischen 1988 und 2017 in Deutschland ist mit einer Prävalenz von fünf bis sieben Patienten zu rechnen. Da zurzeit zwei MPS VII-Patienten in Deutschland bekannt sind, wird die Spanne der Anzahl der MPS VII-Patienten in Deutschland somit auf zwei bis sieben MPS VII-Patienten erweitert; dies entspricht 0.0024 bis 0.0085 MPS VII-Fälle pro 100.000 Einwohner.

Die Berechnungen der Inzidenz und Prävalenz sind in

Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz und Prävalenz der MPS VII-Erkrankung in Deutschland.

Inzidenz (Geburtenprävalenz)	
Anzahl der MPS VII Patienten in Deutschland im angegebenen Zeitraum	
Anzahl der Patienten 1973 - 2016 aus Montaña et al. (11)	10
Anzahl der Patienten 1986 – 2017 gemäß Aussage der Gesellschaft für MPS e.V.	5
Lebendgeburten in Deutschland im angegebenen Zeitraum (70)	

1973 - 2016 (44 Jahre)	34.173.309
1986 – 2017 (32 Jahre)	24.281.924
Kumulierte Inzidenz für den angegebenen Zeitraum	
Kumulative Inzidenz 1973 - 2016	0,029 pro 100.000 Lebendgeburten (1:3.417.000 Lebendgeburten)
Kumulative Inzidenz 1986 - 2017	0,021 pro 100.000 Lebendgeburten (1:4.856.000 Lebendgeburten)
Geschätzte Inzidenz pro Jahr	0,16 – 0,23 (ein MPS VII-Fall in 4,4 bis 6,4 Jahren)
Prävalenz	
Mittleres Überleben MPS VII-Patienten	30 Jahre
Mittelwert Lebendgeburten 1988 – 2017 (30 Jahre) in Deutschland	752.191 Lebendgeburten
Anzahl der MPS VII-Patienten basierend auf der berechneten kumulativen Inzidenz	5 – 7 (genauer Wert 4,6 – 6,6)
Tatsächliche bestätigte Anzahl der MPS VII-Patienten in Deutschland	2
Bevölkerungsanzahl 2017 (71)	82.576.900
Geschätzte Prävalenz (basierend auf 2-7 Patienten)	0,0024 – 0,0085 pro 100.000 Einwohner (1:11.797.000 - 1:41.289.000 Einwohner)

Viele MPS VII-Patienten versterben bereits *in utero* oder kurz nach der Geburt (11). MPS VII-Patienten erhalten zudem eine korrekte Diagnose mitunter erst längere Zeit nach dem Auftreten erster Symptome, abhängig davon wann und mit welchen Symptomen sich die Erkrankung manifestiert. Grund für die verspätete Diagnose ist zum einen die extreme Seltenheit der MPS VII-Erkrankung, die dazu führt, dass die Erkrankung auch bei den behandelnden Ärzten nur wenig bekannt ist. Ein weiterer Grund ist die Heterogenität der Symptome, die häufig nicht sofort den Verdacht einer lysosomalen Speicherkrankheit nahelegen geschweige denn einer MPS VII. Die Testung der MPS VII erfolgt nur auf Verdacht und erfordert spezielle diagnostische Assays, die in der Routineversorgung nicht verfügbar sind. Die erheblichen diagnostischen Verzögerungen gepaart mit der kurzen Überlebenszeit führt möglicherweise zu einer Dunkelziffer an nicht- oder fehldiagnostizierten Patienten.

Alter

Die MPS VII-Erkrankung ist eine genetisch vererbte Erkrankung, durch die wichtige Zellfunktionen in den meisten Organ und Organsysteme beeinträchtigt werden. Daher manifestiert sich die MPS VII-Erkrankung im jungen Kindesalter, meist bei Geburt oder bereits pränatal. Die Diagnose der Erkrankung erfolgt häufig in den ersten Lebensjahren. In der Studie

von Montaña et al. (2016) wurden über die Hälfte der Patienten bereits bis zum fünften Lebensjahr diagnostiziert, darunter 34% pränatal oder im ersten Lebensjahr (11). Außerdem lag das Durchschnittsalter der in die pädiatrische Studie UX003-CL203 eingeschlossenen MPS VII-Patienten bei 2,75 Jahren und das Durchschnittsalter der Patienten bei der Diagnose 6 Monate. Das Durchschnittsalter der MPS VII-Patienten lag in der UX003-CL301 Studie, die Patienten im Alter von 5-35 Jahren einschloss, bei 14 Jahren.

Wie auch bereits in anderen MPS Formen bekannt, handelt es bei der MPS VII-Erkrankung um ein Krankheitskontinuum, sodass verschiedene Schweregrade der einzelnen Symptome, jedoch nicht der Erkrankung selbst, beschrieben werden können. Der Verlauf der Erkrankung und die klinische Präsentation der MPS VII-Erkrankung ist zudem von Patient zu Patient sehr unterschiedlich (11).

Geschlecht

Da es sich bei der Erkrankung um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung handelt, wird von einer gleichen Verteilung zwischen Frauen und Männern ausgegangen. Jedoch wurden in einer klinischen Verlaufsstudie, in der 56 MPS VII-Patientenfälle untersucht wurden, mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (11). Es liegen aber keine weiteren, spezifischen Studien in der Literatur vor, die diese Beobachtung bestätigen können. Zudem zeigen die Studien UX003-CL201, UX003-CL203 und UX003-CL301 eine ähnliche Verteilung an weiblichen und männlichen Patienten. Insgesamt wurden in allen Studien elf männliche Patienten und 12 weibliche Patienten untersucht, sodass es keine Hinweise auf geschlechterspezifische Unterschiede gibt.

Ethnie

Epidemiologische Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz der MPS VII-Erkrankung sind regional erkennbar (siehe Tabelle 3-2, Tabelle 3-3). Es gibt jedoch in der Literatur keine Hinweise auf Unterschiede bzgl. spezifischer Bevölkerungsgruppen. Dies bestätigten zudem die durchgeführten Studie UX003-CL201, UX003-CL203 und UX003-CL30, die keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen zeigten.

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.

Hinsichtlich einer möglichen Inzidenz und Prävalenz in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Daten vor. Zudem handelt es sich bei der MPS VII-Erkrankung um eine äußerst seltene Erkrankung und vorliegende Daten zur Prävalenz und Inzidenz sind bereits mit Unsicherheiten behaftet. Jedoch ist zunächst davon auszugehen, dass sich Prävalenz und Inzidenz der MPS VII-Erkrankung in den kommenden fünf Jahren nicht wesentlich ändern werden, insbesondere da es sich um eine genetische Erkrankung handelt, deren Auftreten weitestgehend von exogenen Faktoren unbeeinflusst bleibt. Die Prävalenz und Inzidenz hängt somit in erster Linie von der Entwicklung der Gesamtbevölkerung in Deutschland ab. Inwieweit

eine erhöhte Wahrnehmung der behandelnden Ärzte aufgrund der neuen MPS VII-Therapie besteht, kann nicht beurteilt werden. Jedoch kam es zu keiner häufigeren Diagnoserate aufgrund einer möglichen erhöhten Wahrnehmung der Erkrankung seit Einführung von Enzyersatztherapien anderer MPS-Erkrankungen, von denen manche bereits seit über 10 Jahren erhältlich sind (72). Es ist somit zu erwarten, dass die Inzidenz und Prävalenz in den kommenden fünf Jahren relativ konstant bleibt (basierend auf Angaben in der

Tabelle 3-4).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden

Tabelle 3-5 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 3-5: 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)
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	2 - 7	2 - 7

Begründen Sie die Angaben in

Tabelle 3-5 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.

Anhand der dargestellten Systematik in Teil 3.2.4 wird von zwei bis sieben Patienten in der Zielpopulation ausgegangen. Ausgehend von dieser Spanne wurde die Anzahl der GKV-Patienten berechnet. Bezugnehmend auf die offiziellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom März 2018 beträgt im Februar 2018 der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen 88,83% der deutschen Bevölkerung (73). Da es keine Hinweise auf einen Unterschied in der Verteilung der Patienten zwischen der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung gibt, wird der Anteil der Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung berechnet. Unter Berücksichtigung dieses Anteils wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation angegeben. Diese beträgt zwei bis sieben GKV-Patienten, die eine MPS VII-Erkrankung aufweisen (Tabelle 3-6).

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

Schritt	Berechnung	Anzahl	Quelle
1	Bevölkerung in Deutschland (2018) ^a	81.726.000	Statistisches Bundesamt (74)
2	Prävalenz der MPS VII-Patienten in Deutschland	2 – 7	
3	Versicherte in der GKV – Februar 2018	72.596.509	Bundesministerium für Gesundheit (73)
4	Prävalenz der MPS VII-Patienten in der GKV	2 – 7 (genauer Wert 1,78 – 6,22)	
a: Die Bevölkerungszahl berechnet sich aus den Daten des Statistischen Bundesamtes für die Bevölkerungsvorausberechnung in Deutschland. Die angegebene Bevölkerungszahl beruhen auf Daten zur Bevölkerungsentwicklung bis zum Jahr 2013. Der Mittelwert bei einer schwächeren und stärkeren Zuwanderung ist angegeben.			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitszeichen der Erkrankung behandelt werden	Nicht-quantifizierbar	2-7

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die MPS VII-Erkrankung ist eine schwerwiegende, progressive und sehr seltene genetische Erkrankung mit einer schwerwiegenden Krankheitslast, die sich bereits in jungen Jahren manifestiert. Aufgrund von erheblichen muskuloskelettalen Behinderungen und kardiopulmonalen Einschränkungen, führt die Erkrankung meist zu einer progressiven Verschlechterung der Mobilität und zu einem vollständigen Verlust der Unabhängigkeit. Bereits im jungen Alter sind zudem Patienten auf operative Eingriffe angewiesen.

Vestronidase alfa ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Therapie für MPS VII-Patienten und behandelt die ursächliche Pathologie der Erkrankung, indem es die fehlende Enzymaktivität ersetzt. Es sind derzeit keine weiteren zugelassenen Therapien für die Behandlung der MPS VII-Erkrankung verfügbar. Mit Vestronidase alfa steht erstmals eine kausale Therapie zur Verfügung, die zudem eine therapeutische Verbesserung für MPS VII-Patienten bewirkt. Deswegen werden alle Patienten, die in das Anwendungsgebiet fallen, als Zielpopulation definiert.

Mepsevii® ist zur ist für Patienten aller Altersstufen mit Mukopolysaccharidose VII (MPS VII, Sly-Syndrom) zur Therapie von nicht-neurologischen Manifestationen der Erkrankung indiziert. Zudem erfolgte keine weitere Aufteilung der Patientenpopulation, da es für Modul 4, Abschnitt 4.4.3. keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen für Patienten mit MPS VII ergaben. Die Patientengruppen mit dem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der im Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Des Weiteren konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass Vestronidase alfa kontinuierlich das durch den Gendefekt fehlende Enzym ersetzen, die für die Zellen und Organe schädliche Akkumulation von GAGs abbauen und dadurch patientenrelevante Ergebnisse verbessern kann. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Modul 4 im Detail erläutert. Da sich die derzeitige Therapie vorwiegend auf die Behandlung schwerwiegender Begleitsymptome beschränkt und keine krankheitsmodifizierte Behandlung existiert, besteht ein hoher medizinischer Bedarf zur Behandlung von MPS VII-Patienten mit Mepsevii®.

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.

Für die Informationen in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche nach Fachpublikationen durchgeführt. Die Literaturrecherche fand in der Datenbank Pubmed statt. Für die Suche wurden folgende Begriffe verwendet: „lysosomal storage disease“, „MPS“, „hydrops fetalis“, „Mucopolysaccharidosis VII“, „Sly syndrome“, „beta-glucuronidase deficiency“, „GUSB deficiency“.

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. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Vestronidase alfa - Fachinformation. Stand der Information: 08/2018. 2018.
2. Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: fusion and function. Nature reviews Molecular cell biology. 2007;8(8):622-32.
3. Lieberman AP, Puertollano R, Raben N, Slaugenhaupt S, Walkley SU, Ballabio A. Autophagy in lysosomal storage disorders. Autophagy. 2012;8(5):719-30.
4. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford). 2011;50 Suppl 5:v4-12.
5. 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.
6. 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.

7. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int.* 2012;2012:471325.
8. Boustany RM. Lysosomal storage diseases--the horizon expands. *Nature reviews Neurology.* 2013;9(10):583-98.
9. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):119.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Pfeiffer RA, Kresse H, Baumer N, Sattinger E. Beta-glucuronidase deficiency in a girl with unusual clinical features. *European journal of pediatrics.* 1977;126(3):155-61.
14. Froissart R, Maire I. "Mukopolysaccharidose Typ 7: Orpha:584". *Orphanet General Public Encyclopaedia.* 2007 [Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=40&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=584&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Mukopolysaccharidose-Typ-7&title=Mukopolysaccharidose-Typ-7&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=40&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=584&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Mukopolysaccharidose-Typ-7&title=Mukopolysaccharidose-Typ-7&search=Disease_Search_Simple)].
15. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227-40.
16. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ).* 2015;9:1633-44.
17. Kunkel C. E-Mail von Ultragenyx Germany GmbH an MPS e.V. vom 09.03.2018 - Anfrage zu Patientenzahlen der MPS VII-Erkrankung in Deutschland. 2018.
18. 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.
19. 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.
20. Vervoort R, Islam MR, Sly WS, Zobot MT, Kleijer WJ, Chabas A, et al. Molecular analysis of patients with beta-glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. *American journal of human genetics.* 1996;58(3):457-71.
21. Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Hum Mutat.* 2009;30(4):511-9.
22. Shipley JM, Klinkenberg M, Wu BM, Bachinsky DR, Grubb JH, Sly WS. Mutational analysis of a patient with mucopolysaccharidosis type VII, and identification of pseudogenes. *American journal of human genetics.* 1993;52(3):517-26.
23. Yamada S, Tomatsu S, Sly WS, Islam R, Wenger DA, Fukuda S, et al. Four novel mutations in mucopolysaccharidosis type VII including a unique base substitution in exon 10 of the beta-glucuronidase gene that creates a novel 5'-splice site. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):651-5.

24. Vervoort R, Buist NR, Kleijer WJ, Wevers R, Fryns JP, Liebaers I, et al. Molecular analysis of the beta-glucuronidase gene: novel mutations in mucopolysaccharidosis type VII and heterogeneity of the polyadenylation region. *Human genetics*. 1997;99(4):462-8.
25. Vervoort R, Gitzelmann R, Bosshard N, Maire I, Liebaers I, Lissens W. Low beta-glucuronidase enzyme activity and mutations in the human beta-glucuronidase gene in mild mucopolysaccharidosis type VII, pseudodeficiency and a heterozygote. *Human genetics*. 1998;102(1):69-78.
26. Storch S, Wittenstein B, Islam R, Ullrich K, Sly WS, Braulke T. Mutational analysis in longest known survivor of mucopolysaccharidosis type VII. *Human genetics*. 2003;112(2):190-4.
27. Kakkis ED, Neufeld EF. The mucopolysaccharidoses. In: O. BB, editor. *Principles of child neurology*. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1141.
28. Young RD, Liskova P, Pinali C, Palka BP, Palos M, Jirsova K, et al. Large proteoglycan complexes and disturbed collagen architecture in the corneal extracellular matrix of mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome). *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011;52(9):6720-8.
29. 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.
30. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011;13(2):95-101.
31. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229-40.
32. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Clinical Summary Report: A retrospective chart review to evaluate the relationship between urinary glycosaminoglycan (uGAG) excretion and clinical measures or outcomes in patients with mucopolysaccharidoses (MPS) types 1, 2 and 6 treated long-term with enzyme replacement therapy (ERT). 2017.
33. Whybra C, Mengel E, Russo A, Bahlmann F, Kampmann C, Beck M, et al. Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:86.
34. Randenberg AL. Nonimmune hydrops fetalis part I: etiology and pathophysiology. *Neonatal network : NN*. 2010;29(5):281-95.
35. Gort L, Granell MR, Fernandez G, Carreto P, Sanchez A, Coll MJ. Fast protocol for the diagnosis of lysosomal diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(12):1139-42.
36. Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v13-8.
37. Fox JE, Volpe L, Bullaro J, Kakkis ED, Sly WS. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):203-8.
38. Montano AM. Report Ultragenyx: Natural History of MPS 7 patients - Summary of interviews. 2013.
39. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v41-8.

40. Gimovsky AC, Luzi P, Berghella V. Lysosomal storage disease as an etiology of nonimmune hydrops. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(3):281-90.
41. Andrade F, Prieto JA, Elorz J, Martin S, Sanjurjo P, Aldamiz-Echevarria L. Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Clin Chim Acta*. 2008;388(1-2):73-7.
42. Tomatsu S, Fukuda S, Sukegawa K, Ikedo Y, Yamada S, Yamada Y, et al. Mucopolysaccharidosis type VII: characterization of mutations and molecular heterogeneity. *American journal of human genetics*. 1991;48(1):89-96.
43. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(2):127-39.
44. Gallegos-Arreola MP, Machorro-Lazo MV, Flores-Martinez SE, Zuniga-Gonzalez GM, Figuera LE, Gonzalez-Noriega A, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses. *Archives of medical research*. 2000;31(5):505-10.
45. Langereis EJ, Wagemans T, Kulik W, Lefeber DJ, van Lenthe H, Oussoren E, et al. A Multiplex Assay for the Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138622.
46. Cheng Y, Verp MS, Knutel T, Hibbard JU. Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. *Journal of perinatal medicine*. 2003;31(6):535-7.
47. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v49-59.
48. Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(6):629-34.
49. Islam MR, Vervoort R, Lissens W, Hoo JJ, Valentino LA, Sly WS. beta-Glucuronidase P408S, P415L mutations: evidence that both mutations combine to produce an MPS VII allele in certain Mexican patients. *Human genetics*. 1996;98(3):281-4.
50. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Mucopolysaccharidosis Type VII Disease Monitoring Program (MPS VII DMP), UX003-CL401 Protocol, Amendment 1. 2017.
51. Somanadhan S, Larkin PJ. Parents' experiences of living with, and caring for children, adolescents and young adults with Mucopolysaccharidosis (MPS). *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):138.
52. Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr*. 2008;97(11):1577-81.
53. Krabbi K, Joost K, Zordania R, Talvik I, Rein R, Huijmans JG, et al. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Estonia. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2012;16(8):846-9.
54. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(6):1011-7.
55. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics*. 1999;105(1-2):151-6.
56. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Human genetics*. 1997;101(3):355-8.
57. Jurecka A, Zakharova E, Cimbalistiene L, Gusina N, Malinova V, Rozdzynska-Swiatkowska A, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and

Eastern Europe. *Pediatrics international* : official journal of the Japan Pediatric Society. 2014;56(4):520-5.

58. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):387-96.

59. Federhen A, Burin M, Leistner-Segal S, Matte U, Tirelli K, Facchin A, et al. Minimal estimated incidence of MPS I, II, IV-A and VI in Brazil and comparison to the rest of the world. . R Giugliani (Ed) 14th International Symposium on MPS and Related Diseases, Bonn, Germany. 2016(1–82).

60. Puckett Y, Bui E, Zelicoff A, Montano A. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in the United States: challenges and opportunities. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016;120(1):S111.

61. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000;105(1):e10.

62. Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H, Abdelmoula MS, Ben Chehida A, Chemli J, et al. Incidence of mucopolysaccharidoses in Tunisia. *La Tunisie medicale*. 2009;87(11):782-5.

63. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Annals of Saudi medicine*. 2010;30(4):271-7.

64. Cho SY, Sohn YB, Jin DK. An overview of Korean patients with mucopolysaccharidosis and collaboration through the Asia Pacific MPS Network. *Intractable & rare diseases research*. 2014;3(3):79-86.

65. Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, Lin CH, Huang SF, et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:147.

66. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*. 1999;281(3):249-54.

67. The World Bank. Population, total. 2018 [Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>].

68. National Statistics Republic of China (Taiwan). Latest indicators, Total Population-Both Sexes (persons). 2018 [Available from: <https://eng.stat.gov.tw/point.asp?index=9>].

69. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2018. 2018 [Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2018/block-e70-e90.htm>].

70. Statistisches Bundesamt (Destatis). GENESIS-Online Datenbank. Lebendgeburten in Deutschland von 1950 bis 2017. 2018 [Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=373042CF7EA211DF1DA72CA68359FA5E.to_mcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1519910019892&step=3].

71. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2017 [Available from: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html].

72. Kuiper GA, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):2.

73. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Februar 2018, Stand 1. März 2018. 2018 [05.04.2018]. Available from:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2018.pdf.

74. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsberechnung. 2015.

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 3-8 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 3-8: 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) ^{a, b}	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	MPS VII- Patienten, bei denen nicht- neurologische Manifestationen der Erkrankung behandelt werden	Kontinuierlich	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^c	-	-	-	-
<p><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></p> <p>^a Eine Behandlung umfasst die intravenöse Infusion von 4 mg/kg Vestronidase alfa alle 2 Wochen.</p> <p>^b Basierend auf der Annahme, dass das Jahr 52 Wochen hat.</p> <p>^c Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1). Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Vestronidase alfa (Mepsevii®) wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen handelt (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU (EU/3/12/973) am 21. März 2012), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (1). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Die MPS VII-Erkrankung stellt eine chronische Erkrankung dar, die einer lebenslangen, kontinuierlichen Therapie bedarf. Entsprechend der Fachinformation werden 4 mg/kg Körpergewicht Vestronidase alfa alle zwei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht (2). Bei vierzehntägiger Anwendung ergeben sich somit 26 Behandlungen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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) ^{a, b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Manifestationen der Erkrankung behandelt werden	Kontinuierlich	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^c	-	-	-
<p>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.</p> <p>^a Die Behandlung umfasst eine intravenöse Infusion von 4 mg/kg Vestronidase alfa alle 2 Wochen.</p> <p>^b Basierend auf der Annahme, dass das Jahr 52 Wochen hat.</p> <p>^c Aufgrund des Status ' eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1). Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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) ^{a, b}	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) ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitszeichen der Erkrankung behandelt werden	26	4 mg/kg Körpergewicht 1 Durchstechflasche enthält 10 mg	3827,20 mg (± 2735,20 mg) 390 (± 286) Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^d	-	-	-	-
<p><i>a: Die Behandlung umfasst eine intravenöse Infusion von 4 mg/kg Vestronidase alfa alle 2 Wochen.</i></p> <p><i>b: Basierend auf der Annahme, dass das Jahr 52 Wochen hat.</i></p> <p><i>c: Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient wurde das durchschnittliche Gewicht der MPS VII-Patienten von 36,8 kg (Standardabweichung 26,3 kg), gemessen zur Baseline vor Beginn der Behandlung, aus den Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 sowie aus dem Compassionate Use Programm herangezogen (siehe Tabelle 3-11).</i></p> <p><i>d: Aufgrund des Status ' eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1). Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Vestronidase alfa (Mepsevii®) wird mittels intravenöser Injektion verabreicht. Die zu verabreichende Dosis an Vestronidase alfa und die damit benötigte Anzahl an Durchstechflaschen orientieren sich am Körpergewicht des Patienten. Laut Fachinformation beträgt die Dosierung des Wirkstoffes 4 mg/kg Körpergewicht und wird alle 14 Tage verabreicht (2).

Da die Dosierung von Vestronidase alfa abhängig vom Körpergewicht (4 mg/kg) ist, bedarf es zur Ermittlung des Jahrestherapieverbrauchs und der -kosten einer durchschnittlichen Angabe

zum Körpergewicht mit einer Spanne der Unsicherheit. In der Publikation von Montaña et al. wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von adulten MPS VII-Patienten ermittelt, das für weibliche Patienten (n=12) bei 36,2 kg ($\pm 12,0$ kg) und bei männlichen Patienten (n=10) bei 50,1 ($\pm 13,4$ kg) liegt (3). Jedoch stützen sich diese Berechnungen nur auf geringe Fallzahlen, sodass für das vorliegende Dossier das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten der Zulassungsstudien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 sowie der Patienten aus dem *Compassionate Use* Programm verwendet wurden. Für die Spanne der Unsicherheit ist die Standardabweichung des durchschnittlichen Körpergewichts angegeben. Die Daten der einzelnen Patienten sind in Tabelle 3-11 dargestellt. Insgesamt wurde das Körpergewicht von 32 MPS VII-Patienten zur Berechnung herangezogen. Da zurzeit ca. 70 Patienten weltweit mit MPS VII diagnostiziert sind, entspricht dies fast die Hälfte der weltweiten MPS VII-Patientenpopulation. Daraus ergibt sich bei einer Dosierung von 4 mg/kg und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 36,8 kg mit einer Standardabweichung von 26,3 kg eine jährliche Dosis von 3827,20 mg ($\pm 2735,20$ mg).

Tabelle 3-11: Körpergewicht der Patienten in den Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 und Patienten des Härtefallprogramms.

Studie	Patienten-ID	Alter	Gewicht (kg) ^a
UX003-CL301	143-301	14.7	55,1
UX003-CL301	143-303	13.3	51,1
UX003-CL301	155-303	11.4	59,8
UX003-CL301	143-302	8.4	15,3
UX003-CL301	143-304	12.7	24,8
UX003-CL301	155-302	16.4	74,1
UX003-CL301	143-306	17.3	45,7
UX003-CL301	151-302	22.6	85,6
UX003-CL301	155-301	22.4	51,2
UX003-CL301	143-305	10.1	19,1
UX003-CL301	147-302	10.4	44,5
UX003-CL301	151-301	25.2	103,9
UX003-CL201	111-201	5.5	20,7
UX003-CL201	111-202	9.4	34,6
UX003-CL201	111-203	25.1	79,1
UX003-CL203	104-211	2.9	11,5
UX003-CL203	104-212	2.7	13,1
UX003-CL203	104-213	1.6	9,7
UX003-CL203	119-214	3.4	15
UX003-CL203	136-215	3.9	14,4
UX003-CL203	136-216	2.0	11
UX003-CL203	154-217	5.0	15,5
UX003-CL203	224-218	4.7	17,4
<i>Compassionate use</i>	UX003-IST001	16	30
<i>Compassionate use</i>	UX003-IST002	3	11,3
<i>Compassionate use</i>	UX003-CUP001	9	30

<i>Compassionate use</i>	UX003-CUP002	29	81,6
<i>Compassionate use</i>	UX003-CUP003	13	56
<i>Compassionate use</i>	UX003-CUP004	2	14,75
<i>Compassionate use</i>	UX003-CUP005	11	23
<i>Compassionate use</i>	UX003-CU006	4	13,1
<i>Compassionate use</i>	UX003-CU008	17	45
Mittelwert Körpergewicht (kg)			36,78
Standardabweichung (kg)			26,33
<i>a: Angaben zum Körpergewicht des Patienten beziehen sich auf den Ausgangswert der Studie oder des Compassionate use Programmes.</i>			

Vestronidase alfa ist in Durchstechflaschen mit jeweils 10 mg erhältlich. Laut Fachinformation ist jede Durchstechflasche nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt, so dass ein Verwurf zu berücksichtigen ist. In einem Behandlungsjahr (basierend auf 52 Wochen) wird Vestronidase alfa jede zweite Woche und somit an 26 Tagen appliziert. Folglich verbraucht ein Patient mit 36,8 kg (\pm 26,3 kg) Körpergewicht 390 (\pm 286) Durchstechflaschen jährlich.

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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	Mepsevii® 2mg/ml; jede 5ml Durchstechflasche beinhaltet 10mg Vestronidase alfa als Infusionslösungs- konzentrat PZN: 14361546 AVP: 2.509,33 €	2.364,83 € [142,73 €; 1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
nicht zutreffend ^a	-	-
<i>a: Aufgrund des Status ' eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1). Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</i>		

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

Mepsevii® ist als 2 mg/ml Infusionslösungskonzentrat in 5 ml Durchstechflaschen erhältlich, die insgesamt 10 mg an Vestronidase alfa beinhalten. Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers beträgt gemäß Lauer-Taxe vom 1.10.2018 2.039,00 € für eine Durchstechflasche mit 5 ml (2 mg/ml) Inhalt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung ist auf Basis der Arzneimittelverordnung berechnet worden und beträgt 2.509,33 €. Nach Anrechnung aller gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge (Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB i. H. v. 1,77 € sowie der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V i. H. v. 7% entsprechend 142,73 €) ergeben sich damit die tatsächlichen Kosten für die GKV in Höhe von 2.364,83 € pro Durchstechflasche.

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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der Erkrankung behandelt werden	<u>Prämedikation:</u> Antihistaminika	1	26
		Antipyretika	1	26
		<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 9mg/ml 0,9% Infusion	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a	-	-	-	-
<i>a: Aufgrund des Status' eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1). Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</i>				

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.

Die in der Tabelle angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen orientiert sich an der Fachinformation von Mepsevii® (2). Um das Risiko an Hypersensitivitätsreaktionen zu

minimieren, wird dem Patienten, entsprechend der Fachinformation, 30-60 Minuten vor der dem Beginn einer Infusion mit Vestronidase alfa einmalig eine Prämedikation mit einem nicht-sedierenden Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretika verabreicht. Die Prämedikation findet bei jeder Gabe von Vestronidase alfa statt, sodass jährlich 26 Prämedikationen notwendig sind. Zudem ist es erforderlich, Vestronidase alfa vor der Infusion mit einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung 1:1 zu verdünnen. Laut Fachinformation kann eine höhere Verdünnung in Betracht gezogen werden, wenn ein zusätzliches Infusionsvolumen für den Patienten als unbedenklich eingestuft werden kann. Da bei jeder Gabe Vestronidase alfa eine Verdünnung notwendig ist, sind folglich jährlich 26 Gaben von 0,9%-iger Natriumchloridlösung erforderlich.

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
<u>Antihistaminika:</u> Cetirizin 10 mg (7 Stück) 1A Pharma GmbH	Pro Packung 2,51 € Pro Tablette Packung 2,51 € /7 = 0,36 €
<u>Antipyretika:</u> Paracetamol 500 mg (20 Stück) InterPharm Arzneimittel GmbH	Pro Packung 2,03 € Pro Tablette 2,03 € /20 = 0,10 €
<u>Hydrierung</u> Natriumchloridlösung 9 mg/ml; 0,9% (10 Stück à 250 ml) Serumwerk Bernburg AG	Pro Packung 23,98 € Pro Stück 23,98 € /10 = 2,40 €

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

Die notwendige Prämedikation vor der Infusion mit Vestronidase alfa besteht in der Gabe eines nicht-sedierenden Antihistaminikums mit oder ohne Antipyretikum. Eine Packung des Antihistaminikums Cetirizin mit 7 Tabletten der 1A Pharma GmbH kostet laut Lauer-Taxe 2,51 €, so dass für eine Tablette, die zur Behandlung eines Patienten pro Behandlungszyklus notwendig ist, Kosten von 0,36 € für die GKV entstehen (mit bereits einkalkulierten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten). Als Antipyretikum wurde beispielhaft Paracetamol gewählt. Eine Packung Paracetamol (500 mg) von 1A Pharma GmbH kostet 2,03 €, so dass eine Tablette, die pro Behandlungszyklus eines Patienten verabreicht wird, die GKV 10 Cent kostet (mit bereits einkalkulierten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten).

Bei Verabreichung von Vestronidase alfa besteht die Notwendigkeit einer Hydrierung. Dazu wird Vestronidase alfa 1:1 mit einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung (9 mg/ml) verdünnt. Eine Packung einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung bestehend aus 10 Beuteln à 250 ml von der Serumwerk Bernburg AG kostet 27,62 € (mit bereits einkalkulierten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten). Ein 250 ml Beutel 0,9%-ige Natriumchloridlösung, der für Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 125 kg zur Verdünnung angewendet werden kann, kostet demnach 2,40 €. In der Summe entstehen für die GKV zusätzliche Kosten pro Patient pro Behandlungszyklus in Höhe von 2,86 €.

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 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitsanzeichen der Erkrankung behandelt werden	<u>Antihistaminika:</u> Cetirizin 10 mg	0,36 € * 26 = 9,36 €	18,72 – 65,52 €
		<u>Antipyretika:</u> Paracetamol 500 mg	0,10 € * 26 = 2,60 €	5,20 – 18,20 €
		<u>Hydrierung</u> Natriumchloridlösung 9 mg/ml; 0,9%	2,40 € * 26 = 62,40 €	124,80 – 436,80 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^b	-	-	-	-
<p><i>a: Zur Berechnung der Zusatzkosten für die Patientenpopulation in der GKV wurde die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen genommen (Spanne der Zielpopulation: zwei bis sieben Patienten).</i></p> <p><i>b: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1). Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</i></p>				

Insgesamt entstehen somit Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 74,36 € sowie für die geschätzte MPS VII-Patientenpopulation in der GKV (zwei bis 7 Patienten) in Deutschland in Höhe von 148,72 € (für zwei Patienten in der Patientenpopulation) bis 520,52 € (für sieben Patienten in der Patientenpopulation).

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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) 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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vestronidase alfa (Mepsevii®)	MPS VII-Patienten, bei denen nicht-neurologische Krankheitszeichen der Erkrankung behandelt werden	Kosten für Mepsevii®: 922.283,70 € (± 676.341,38 €) + Zusatzkosten: 74,36 € = Jahrestherapiekosten: 922.358,06 € (± 676.415,74 €)	Kosten für Mepsevii®: 1.844.567,40 € (± 1.352.682,76 €) für 2 Patienten 6.455.985,90 € (± 4.734.389,66 €) für 7 Patienten + Zusatzkosten: 148,75 € für 2 Patienten 520,52 € für 7 Patienten = Jahrestherapiekosten: 1.844.716,12 € (± 1.352.831,48 €) für 2 Patienten 6.456.506,42 € (± 4.734.910,18 €) für 7 Patienten
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^c			
<p><i>a: Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient wurde das durchschnittliche Gewicht der MPS VII-Patienten von 36,8 kg (Standardabweichung 26,3 kg), gemessen zur Baseline vor Beginn der Behandlung, aus den Studien UX003-CL301, UX003-CL201 und UX003-CL203 sowie aus dem Compassionate Use Programm herangezogen (siehe Tabelle 3-11).</i></p> <p><i>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden (Spanne der Zielpopulation: zwei bis sieben Patienten).</i></p> <p><i>c: Aufgrund des Status‘ eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1). Nachweis zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2).</i></p>			

Die Jahrestherapiekosten zur Behandlung von MPS VII-Patienten mit Vestronidase alfa betragen bei einem Körpergewicht von 36,8 kg 922.358,06 € (entspricht 390 Durchstechflaschen). Die Spanne der Unsicherheit des mittleren berechneten Körpergewichts eines MPS VII-Patienten wurde mit der Standardabweichung angegeben und entspricht ±26,3 kg (10,5 – 63,1 kg), dies entspricht Jahrestherapiekosten von ±676.415,74 € (246.016,68

– 1.537.213,86 €) pro Patient. Die Jahrestherapiekosten für die GKV betragen demnach 1.844.716,12 € ($\pm 1.352.831,48$ €) für eine Patientenpopulation von zwei Patienten mit einem Körpergewicht 36,8 kg ($\pm 26,3$ kg) und 6.456.506,42 € ($\pm 4.734.910,18$ €) für eine Patientenpopulation von sieben Patienten.

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 ambulatem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeitige Versorgungssituation

Vestronidase alfa ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom) (2). Derzeit gibt es keine weitere zugelassene Therapie zur Behandlung von MPS VII. Wie im Abschnitt 3.2.2 ausgeführt, umfassen alternativ verfügbare Therapieoptionen symptomatische Behandlungen sowie eine Stammzelltransplantation. Aufgrund der Schwere der Erkrankung, verbunden mit frühzeitigen Behinderungen der Patienten, die zudem zu einer zunehmenden Einschränkung von Alltagsaktivitäten und einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung und -qualität führt, ist zu erwarten, dass sich die meisten Patienten bzw. deren bevollmächtigte Personen für eine Therapie mit Vestronidase alfa (Mepsevii®) entscheiden.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von Mepsevii® ist bei einer Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktionen) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, L-Histidin, Natriumchlorid, Polysorbat 20) Vestronidase alfa kontraindiziert. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden oder die Infusion abgebrochen werden. Eine angemessene, ärztliche Unterstützung bei der Behandlung sollte zudem verfügbar sein. Um Überempfindlichkeitsreaktionen zu reduzieren, ist der empfohlene Zeitplan für die Infusion einzuhalten (Fachinformation, Abschnitt 4.2). Zudem sollte der Patient nach Beendigung der Infusion für einen angemessenen Zeitraum unter medizinischer Beobachtung stehen. Eine Prämedikation mit nicht-sedierenden Antihistaminika ggf. mit Antipyretika 30-60 Minuten vor der Infusion mit Vestronidase alfa wird zudem empfohlen. Bisher sind jedoch keine Fälle mit

schwerer, allergieartiger Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Vestronidase alfa oder einen der sonstigen Bestandteile bekannt (4-8).

Immunogenität

57,9% der Patienten (11/19), die in der UX003-CL301 Studie mit Vestronidase alfa behandelt worden sind, entwickelten Anti-Wirkstoff-Antikörper („Anti drug antibodies“ - ADA). Patienten, die ADAs entwickelten, wurden näher auf neutralisierende Antikörper untersucht, die die Enzymaktivität oder die zelluläre Aufnahme inhibieren. Sechs dieser elf Patienten wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet, jedoch nicht konsistent über den Zeitraum hinweg. Es besteht keine definitive Korrelation zwischen den Antiköpertitern und der Bildung von neutralisierenden Antikörpern. Das Auftreten von Antikörpern stand außerdem nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen. Das Vorhandensein von ADAs (neutralisierender Antikörper und nicht-neutralisierender Antikörper) hat zudem keinen Einfluss auf die Reduktion des pharmakologischen Markers uGAG (2).

Therapieabbrüche

In allen durchgeführten Studien hat kein Patient die Studie frühzeitig aufgrund der Behandlung mit Vestronidase alfa abgebrochen. Alle Patienten, die die Studie UX003-CL301 beendet haben, haben sich im Anschluss für eine Teilnahme an der noch laufenden Phase 3 Extensionsstudie UX003-CL202 entschlossen, in der bisher kein Patient die Studie abgebrochen hat. Es gibt somit keinen Hinweis darauf, dass die Therapie von Patienten vorzeitig beendet werden würde.

Patientenpräferenz

Mepsevii® ist das einzige zugelassene Arzneimittel für MPS VII-Patienten für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom), sodass davon ausgegangen werden kann, dass insbesondere hinsichtlich der hohen Letalität und des sehr progressiven, schweren Verlaufs der Erkrankung, die Patientenpräferenz für die Therapie voraussichtlich 100% betragen wird. Aus den Studienergebnissen sind zudem keine Hinweise erkennbar, dass einzelne Populationen von der Therapie ausgeschlossen werden müssen. Vielmehr zeigt die UX003-CL301 Studie, dass alle Patienten individuell von der Therapie mit Vestronidase alfa gegenüber Placebo profitieren. Aufgrund des sehr schweren progressiven Verlaufs, der u.a. zu schwerwiegenden muskuloskelettalen Schäden führt, ist eine frühzeitige Behandlung zu empfehlen.

Ambulant/stationär

Die MPS VII-Erkrankung ist eine heterogene Erkrankung, die sich in verschiedenen klinischen Manifestationen widerspiegelt. MPS VII-Patienten werden daher von einem multidisziplinären Team aus spezialisierten Fachärzten behandelt. Da MPS VII zudem eine systemische Erkrankung ist, die verschiedene Organsysteme betrifft, sind MPS VII-Patienten u.a. auf chirurgische Interventionen und unterstützende Maßnahmen im ambulanten und stationären Bereich angewiesen. Es ist anzunehmen, dass Vestronidase alfa sowohl in der ambulanten Versorgung als auch in Krankenhausambulanzen zum Einsatz kommen wird. In der

Anwendung von Vestronidase alfa im ambulanten und stationären Bereich existieren jedoch keine Unterschiede.

Aus den oben genannten Gründen ist davon auszugehen, dass MPS VII-Patienten, die aufgrund der Schwere der Erkrankung dauerhaft behandlungsbedürftig sind, die erstmalig für MPS VII zugelassene Therapie Mepsevii® wahrnehmen werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mepsevii® ist das zurzeit einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsbereich. Es ist zu erwarten, dass sich aufgrund der schweren, progredienten MPS VII-Erkrankung und aufgrund des Fehlens geeigneter Behandlungsalternativen die meisten Patienten mit MPS VII für eine Therapie mit Vestronidase alfa (Mepsevii®) entscheiden. Demnach wird von einem Versorgungsanteil von fast 100% ausgegangen. Dementsprechend ergeben sich keine Änderungen für die im Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten. Die Jahrestherapiekosten für MPS VII-Patienten betragen somit 1.844.716,12 € (\pm 1.352.831,48 €) bis 6.456.506,42 € (\pm 4.734.910,18 €).

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 für den Abschnitt 3.3 entstammen im Wesentlichen aus der Fachinformation von Vestronidase alfa, insbesondere Angaben zum Behandlungsmodus und des Verbrauches (2).

Die Angaben zu den Kosten von Vestronidase alfa und der zusätzlichen Arzneimittel entstammen der Lauer-Taxe, basierend auf den aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Vestronidase alfa wurden die im Abschnitt 3.2.3 und 3.2.5 berechnete Anzahl der GKV-Patienten zugrunde gelegt.

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. European Commission. Designation of "recombinant human beta-glucuronidase" as an orphan medicinal product (EU/3/12/973). 2012.
2. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Vestronidase alfa - Fachinformation. Stand der Information: 08/2018. 2018.
3. 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.
4. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienbericht UX003-CL201. 2017.
5. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienbericht UX003-CL203. 2017.
6. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Studienbericht UX003-CL301. 2017.
7. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. UX003-CL203 EU MAA Efficacy Update. 2017.
8. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. UX003 EU MAA Safety Update. 2017.

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.

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation (1).

Vestronidase alfa (Mepsevii®) unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Anforderungen an die Diagnostik

Es liegen keine gesonderten Anforderungen zur Diagnostik vor.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden, die in der Behandlung von Patienten mit MPS VII oder anderen erblichen Stoffwechselstörungen erfahren ist. Die Gabe von Vestronidase alfa sollte durch eine entsprechend geschulte medizinische Fachkraft erfolgen, die in der Lage ist, medizinische Notfälle zu behandeln.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Vestronidase alfa beträgt 4 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Infusion alle zwei Wochen.

Nur zur intravenösen Anwendung.

Das verdünnte Gesamtvolumen der Infusionslösung ist über einen Zeitraum von ungefähr 4 Stunden hinweg zu titrieren.

Es sollte folgende Infusionsgeschwindigkeit verwendet werden: In der ersten Stunde werden 2,5 % des Gesamtvolumens infundiert, die verbleibende Menge wird dann über die anschließenden drei Stunden hinweg infundiert. Etwaiger Totraum in den Schläuchen sollte berücksichtigt werden, damit sichergestellt ist, dass während der ersten Stunde der Infusion 2,5 % des Gesamtinfusionsvolumens in den Blutstrom des Patienten gelangen. Im klinischen Entwicklungsprogramm betrug die niedrigste Geschwindigkeit der Gabe an einen Patienten 0,5 ml/Stunde in den ersten 30 Minuten der Infusion, gefolgt von 1 ml/Stunde über die nächsten

30 Minuten hinweg, sodass als niedrigstes Gesamtvolumen in der ersten Stunde 0,75 ml infundiert wurden.

Den Schlauch, der Vestronidase alfa enthält, nicht spülen, um einen schnellen Bolus des infundierten Enzyms zu vermeiden. Aufgrund der langsamen Infusionsgeschwindigkeit kann durch eine separate Leitung (Piggyback oder Y-Verbinder) zusätzlich eine 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung gegeben werden, um einen ausreichenden intravenösen Einstrom aufrechtzuerhalten. Die Geschwindigkeit der Infusion kann nach der ersten Stunde je nach Verträglichkeit und nach den empfohlenen Richtlinien für die Geschwindigkeit in Tabelle 3-17 erhöht werden, um die Restmenge der Infusionslösung über 3 Stunden hinweg zu infundieren.

Bei Überempfindlichkeitsreaktionen kann die Infusion verlangsamt, vorübergehend unterbrochen oder ganz beendet werden.

Mepsevii® darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch infundiert werden. Die Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln wurde nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Sicherheit und Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei Patienten über 65 Jahren sind nicht erwiesen. Bei diesen Patienten wird kein alternativer Dosisplan empfohlen.

Sicherheit und Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen. Bei diesen Patienten wird kein alternativer Dosisplan empfohlen.

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist die gleiche wie bei Erwachsenen.

Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Auswirkungen der Behandlung mit Vestronidase alfa sollten regelmäßig beurteilt werden, und in Fällen, in denen kein eindeutiger Nutzen (einschließlich einer Stabilisierung der Krankheitsanzeichen) festzustellen ist, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen.

Da Endorganschädigungen mit der Zeit fortschreiten, wird es zunehmend schwerer, solche Schädigungen durch die Behandlung umzukehren oder eine Besserung zu erzielen. Der behandelnde Arzt sollte bedenken, dass die Gabe von Vestronidase alfa keine Auswirkungen auf die irreversiblen Komplikationen (z. B. Skelettdeformationen) hat.

Es ist nicht zu erwarten, dass Vestronidase alfa in den beim Menschen beobachteten Expositionskonzentrationen die Bluthirnschranke passiert, daher ist eine Beeinflussung der neurologischen Krankheitsanzeichen unwahrscheinlich.

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie

Bei Vestronidase alfa wurde über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet, daher sollte während der Gabe von Vestronidase alfa eine geeignete medizinische Versorgung rasch verfügbar sein.

Zur Minimierung des Risikos von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion ein nicht-sedierendes Antihistaminikum mit oder ohne ein Antipyretikum gegeben werden. Wenn bei dem Patienten gerade eine akute fiebrige oder respiratorische Erkrankung vorliegt, sollte möglichst keine Infusion durchgeführt werden.

Es ist wichtig, Vestronidase alfa nach dem empfohlenen Infusionsgeschwindigkeitsplan anzuwenden (siehe Tabelle 3-17).

Im Falle des Auftretens von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen, ist die Infusion von Vestronidase alfa unverzüglich zu beenden und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte sich nach der Schwere der Reaktion richten und umfasst die vorübergehende Unterbrechung oder die Beendigung der Infusion und/oder die Gabe zusätzlicher Antihistaminika, Antipyretika und/oder von Kortikosteroiden bei leichten bis mittelschweren Reaktionen. Bei einem Blutdruckabfall ist die schnelle Infusion einer Lösung mit 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9 %) zu erwägen, bei Hypoxie die Versorgung mit Sauerstoff. Nach Abschluss der Infusion von Vestronidase alfa sind die Patienten mindestens 60 Minuten lang unter Beobachtung zu halten.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert und angewiesen werden, beim Auftreten solcher Anzeichen und Symptome sofort einen Arzt zu verständigen. Nach einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion sind die Risiken und der Nutzen einer erneuten Gabe von Vestronidase alfa abzuwägen.

Kompression des Rückenmarks/des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule

Eine Kompression des Rückenmarks bzw. des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule ist eine bekannte und schwerwiegende Komplikation von MPS VII. Während der Enzyersatztherapie kann es durch verbesserte Hals- und Wirbelsäulenmobilität zu einer Rückenmarkverletzung kommen. Patienten mit MPS VII, die mit Vestronidase alfa behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Rückenmarkskompression oder Halsinstabilität überwacht werden, beispielsweise auf Nacken- oder Rückenschmerzen, Gliederschwäche, Veränderungen von Reflexen oder Harn- und Stuhlinkontinenz. Es sollte unverzüglich eine geeignete klinische Behandlung erfolgen.

Ernährung mit eingeschränkter Natriumzufuhr

Dieses Arzneimittel enthält 17,8 mg Natrium je Durchstechflasche und wird in eine 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid Infusionslösung gegeben (siehe Abschnitt 6.6). Die Natriumaufnahme

pro verabreichter Durchstechflasche, einschließlich des entsprechenden Volumens des Verdünnungsmittels, beträgt 35,5 mg Natrium. Die Menge entspricht 1,8 % der von der WHO empfohlenen Höchstmenge der Natriumaufnahme pro Tag (2 g). Mepsevii® gilt als natriumreich. Dies sollte bei der Verdünnung des Arzneimittels bei Patienten mit kontrollierter Natriumzufuhr in der Ernährung oder solchen mit Stauungsherzinsuffizienz, die die Natrium- und Flüssigkeitszufuhr in der Ernährung einschränken müssen, berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Vestronidase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, dessen enzymatische Wirkung im Inneren von Lysosomen erfolgt, ist keine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Vestronidase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Vestronidase alfa lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder die embryonale/fötale Entwicklung schließen.

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Vestronidase alfa während einer Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen theoretischen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Daten aus Studien mit stillenden Müttern vor. Es ist nicht bekannt, ob Vestronidase alfa in die Muttermilch ausgeschieden wird, aber eine systemische Exposition über die Muttermilch wird nicht erwartet. Aufgrund fehlender Daten beim Menschen sollte Vestronidase alfa bei einer Frau in der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen von Vestronidase alfa für die Mutter und der Nutzen des Stillens für den Säugling die möglichen theoretischen Risiken für den Säugling überwiegen.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Vestronidase alfa auf die Fertilität liegen keine Daten beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien mit Vestronidase alfa lassen nicht auf Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität schließen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mepsevii® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen von Vestronidase alfa vor.

Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität des verdünnten Arzneimittels wurde für bis zu 36 Stunden unter Kühlung bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur bis maximal 25 °C, nachgewiesen.

Aus hygienischen Gründen sollte das verdünnte Arzneimittel sicherheitshalber unverzüglich angewendet werden. Falls es nicht umgehend verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortlichkeit des Anwenders, sollten jedoch normalerweise 36 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur bis maximal 25 °C, nicht überschreiten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche mit Mepsevii® ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Mepsevii® ist nach den im Folgenden beschriebenen Schritten unter Anwendung einer aseptischen Technik mit einer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung zu verdünnen. Die verdünnte Infusionslösung ist dem Patienten unter Verwendung eines Infusionsbeutels und -bestecks (z. B. ein nicht aus Di(2-ethylhexyl)phthalat bzw. DEHP bestehender Beutel) mit geringer Proteinbindung zu geben, und es wird die Verwendung eines Infusionsbestecks mit einem 0,2-µm-In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung empfohlen.

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen ist auf der Grundlage des aktuellen Körpergewichts des Patienten und der empfohlenen Dosis von 4 mg/kg nach folgenden Berechnungen (a–b) zu bestimmen:
 - a. Gesamtdosis (mg) = Körpergewicht des Patienten (kg) x 4 mg/kg (empfohlene Dosis)
 - b. Gesamtanzahl an Durchstechflaschen = Gesamtdosis (mg), geteilt durch 10 mg/Durchstechflasche
2. Das Ergebnis auf die nächste ganze Durchstechflasche runden und die benötigte Anzahl an Durchstechflaschen (siehe Tabelle 3-17) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur von maximal 25 °C annehmen lassen. Die Durchstechflaschen nicht erhitzen, in der Mikrowelle erwärmen oder schütteln.
 - a. Volumen (ml) der berechneten Dosis = Gesamtdosis (mg), geteilt durch die Konzentration von 2 mg/ml

3. Die berechnete Dosis 1:1 mit dem gleichen Volumen an 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke für die intravenöse Infusion verdünnen. Das Gesamtvolumen der Infusion beruht auf der Gesamtdosis und dem Gesamtvolumen von Mepsevii® (siehe Tabelle 3-17). Die oben berechnete Dosis, 1:1 in 0,9%iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) für Injektionszwecke verdünnt, sollte in einen neuen leeren Infusionsbeutel transferiert werden. Die Verdünnung sollte bei Raumtemperatur zubereitet werden.
4. Vor der Entnahme von Mepsevii® aus der Durchstechflasche ist diese einer Sichtprüfung auf Feststoffe und Verfärbung zu unterziehen. Das Mepsevii®-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte farblos bis leicht gelb sein. Die Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt ist oder Feststoffe enthält.
5. Mepsevii® langsam und vorsichtig aus der entsprechenden Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen, um übermäßige Agitation und jegliche Luftblasen- oder Schaumbildung zu vermeiden. Zur Minimierung von Luftblasen in der Lösung ist eine ausreichend große Kanüle (18 G) zu verwenden.
6. Mepsevii® langsam und vorsichtig in den Infusionsbeutel geben, um eine Agitation zu vermeiden. Dabei darauf achten, dass die beiden Flüssigkeiten miteinander in Kontakt gelangen, ohne dass Luftbläschen oder Verwirbelungen entstehen.
7. Den Infusionsbeutel behutsam schwenken, um die ordnungsgemäße Verteilung von Mepsevii® sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.

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

Tabelle 3-17: Empfohlener Infusionsgeschwindigkeitsplan nach Patientenkörpergewicht zur Gabe von Vestronidase alfa (Mepsevii®) in der empfohlenen Dosis von 4 mg/kg

Patient Körpergewichtsbereich (kg)	Gesamtmenge Mepsevii® Dosisbereich (mg)	Gesamt-volumen Mepsevii® (gerundet) (ml)	Gesamtzahl an Durchstechflaschen mit Mepsevii®	Gesamt Infusionsvolumen (infundiert über 4 Stunden) (ml)	Infusionsgeschwindigkeit in der 1. Stunde (2,5 %) (ml/h)	Infusionsgeschwindigkeit in den anschließenden 3 Stunden (97,5 %/3) (ml/h)
3,5–5,9	14–23,6	10	2	20	0,5	6,5
6–8,4	24–33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5–10,9	34–43,6	20	4	40	1	13
11–13,4	44–53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5–15,9	54–63,6	30	6	60	1,5	19,5
16–18,4	64–73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5–20,9	74–83,6	40	8	80	2	26
21–23,4	84–93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5–25,9	94–103,6	50	10	100	2,5	32,5
26–28,4	104–113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5–30,9	114–123,6	60	12	120	3	39
31–33,4	124–133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5–35,9	134–143,6	70	14	140	3,5	45,5
36–38,4	144–153,6	75	15	150	3,75	48,75
38,5–40,9	154–163,6	80	16	160	4	52
41–43,4	164–173,6	85	17	170	4,25	55,25
43,5–45,9	174–183,6	90	18	180	4,5	58,5
46–48,4	184–193,6	95	19	190	4,75	61,75
48,5–50,9	194–203,6	100	20	200	5	65
51–53,4	204–213,6	105	21	210	5,25	68,25
53,5–55,9	214–223,6	110	22	220	5,5	71,5
56–58,4	224–233,6	115	23	230	5,75	74,75
58,5–60,9	234–243,6	120	24	240	6	78
61–63,4	244–253,6	125	25	250	6,25	81,25
63,5–65,9	254–263,6	130	26	260	6,5	84,5
66–68,4	264–273,6	135	27	270	6,75	87,75
68,5–70,9	274–283,6	140	28	280	7	91

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.

Gemäß den Angaben aus Anhang II Abschnitt B bzw. Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung hingewiesen. Laut Abschnitt 4.2 der Fachinformation sollte die Therapie mit Vestronidase alfa unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft durchgeführt werden, die in der Behandlung von Patienten mit MPS VII oder anderen erblichen Stoffwechselstörungen erfahren ist. Die Gabe von Vestronidase alfa sollte durch eine entsprechend geschulte medizinische Fachkraft erfolgen, die in der Lage ist, medizinische Notfälle zu behandeln (1).

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.

Laut Anhang IV der Fachinformation handelt es sich bei der Zulassung von Vestronidase alfa (Mepsevii®) um eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen. Nach Prüfung des Antrags durch den CHMP ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig, um die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht erläutert, zu empfehlen.

Im Anhang II Abschnitt D und E der Fachinformation werden folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels genannt:

Risikomanagementplan (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 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).

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter besonderen Bedingungen

Da es sich bei Vestronidase alfa (Mepsevii®) um eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ handelt, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahme abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um langfristige Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Mepsevii® zu erhalten und die gesamte Mucopolysaccharidose VII zu charakterisieren, einschließlich Variabilität der klinischen Manifestation, Progression und natürlicher Verlauf, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gebeten, die Ergebnisse einer Studie auf Grundlage einer geeigneten Quelle von Daten vorzulegen, die in einem Disease Monitoring Program für Patienten mit Mukopolysaccharidose VII gewonnen wurden.	Berichte, die im Rahmen der jährlichen Neubewertung einzureichen sind

Ultragenyx plant bereits, ein DMP (*Disease Monitoring Program*) zu initiieren (UX003-CL401/MPS VII DMP), in dem MPS VII-Patienten eingeschlossen werden, die mit Mepsevii® behandelt werden sowie Patienten, die keine Mepsevii®-Behandlung erhalten. Insgesamt sollen 35 Patienten in das DMP-Programm aufgenommen und über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren beobachtet werden (2).

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.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Mit der Infusion assoziierte Reaktionen inklusive schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen	Die Abschnitte 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation stellen sicher, dass Patienten und Gesundheitsdienstleister adäquat informiert werden und liefern detaillierte Informationen zu mit der Infusion assoziierten Reaktionen. Außerdem wird zukünftig im geplanten DMP (UX003-CL401) das Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie bei MPS VII-Patienten, die mit Mepsevii® behandelt werden, über die Lebenszeit des Produktes erfasst.
Wichtige potentielle Risiken	
Immunogenität (Bildung von anti-medikamentösen Antikörpern)	Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation enthält Informationen, die die Ergebnisse der Bildung von anti-medikamentösen Antikörpern und keine definitive Korrelation zwischen anti-medikamentösen Antikörpern und urinären Glykosaminoglykanen (uGAGs) aufzeigen. Außerdem wird zukünftig im geplanten DMP (UX003-CL401) das Risiko von Immunogenität bei MPS VII-Patienten, die mit Mepsevii® behandelt werden, über die Lebenszeit des Produktes erfasst.
Kompression des Rückenmarks/des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule	Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die den aktuellen Wissensstand im Hinblick auf Kompression des Rückenmarks/des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule wiedergeben.
Fehlende Informationen	
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	In Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation wird angegeben, dass eine Anwendung von Vestronidase alfa während einer Schwangerschaft vermieden werden sollte, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen theoretischen Risiken für den Fötus. Bei einer Frau in der Stillzeit sollte Vestronidase alfa nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen von Vestronidase alfa für die Mutter und der Nutzen des Stillens für den Säugling die möglichen theoretischen Risiken für den Säugling überwiegen.
Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung	Mepsevii® ist identisch mit dem natürlich vorkommenden Enzym und es werden keine leberschädigenden Effekte beim Menschen erwartet. In nicht-klinischen Studien zur Toxikologie bei wiederholter Verabreichung wurden keine in Zusammenhang mit der Leber oder der Niere stehenden unerwünschten Ergebnisse der klinischen Pathologie oder Histopathologie berichtet. Der Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation fasst die pharmakokinetischen Eigenschaften von Mepsevii® zusammen.
Langzeitanwendung	Die Fachinformation enthält keine Informationen zur Langzeitanwendung.

Die routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind ausreichend, um die Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Arzneimittels zu managen. Aus diesem Grund sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

Dennoch werden zusätzlich zu den in Tabelle 3-18 dargestellten Maßnahmen zur Risikominimierung folgende Maßnahmen durchgeführt:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in 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) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor (3).

Routinemäßige Pharmakovigilanz

Routinemäßige Pharmakovigilanz wird durchgeführt, um geltende Vorschriften/Gesetze einzuhalten und wird folgende Maßnahmen umfassen:

- Bewertung von Sicherheitsinformationen (individuelle Sicherheitsfallberichte und zusammengefasste Sicherheit) aus allen verfügbaren Quellen,
- Prüfung wissenschaftlicher Literatur mit möglichen Implikationen für die Produktsicherheit,
- Meldung,
- Anfertigung zusammengefasster Sicherheitsberichte,
- Berichterstattung zur Sicherheit an Regulierungsbehörden,
- Zurverfügungstellung der Produktinformation an medizinisches Fachpersonal mittels der Fachinformation und an Patienten mittels der Packungsbeilage für die informierte Nutzen-Risiko-Abschätzung.

Der Zulassungsinhaber hat zudem einen Fragebogen entwickelt, um robuste Informationen zu Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, die spontan für Mepsevii® berichtet werden, zu sammeln (4).

Zusätzliche Pharmakovigilanz

Das DMP UX003-CL401 ist ein globales, prospektives, multizentrisches Längsschnittprotokoll, das entwickelt wurde, um das Krankheitsbild und den Verlauf der MPS VII-Erkrankung zu charakterisieren, die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Immunogenität zu erfassen sowie prospektiv die

Veränderung von Biomarkern und klinischen und von Patienten/Betreuern berichteten Daten zu untersuchen. Es werden ca. 35 geeignete Patienten mit MPS VII weltweit eingeschlossen, einschließlich der Patienten in der EU.

UX003-CL401 wird umfassende Daten zu klinischer Präsentation, Heterogenität und Krankheitsverlauf sowie bedeutsame, standardisierte Daten zur Qualität der guten klinischen Praxis liefern, die global an verschiedenen Klinikstandorten von Patienten, die Mepsevii® erhalten, als auch von Patienten, die Mepsevii® nicht erhalten, gesammelt werden. Ein separates „Überempfindlichkeitsreaktionen-Sicherheits-Arbeitsblatt“ wurde entwickelt, um spezifische Informationen über mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen zu sammeln. Dazu gehören Anzeichen, Symptome, Zeitverlauf des jeweiligen Ereignisses, Prämedikation, bekannte Allergene, Vitalzeichen, Auswirkung, getroffene Maßnahmen, De-challenge (Abbruch der Behandlung oder Verringerung der Dosis nach einem unerwünschten Ereignis), Re-challenge (erneuter Beginn der Behandlung), alle relevanten Testergebnisse, Behandlungsmedikation etc. Der Zulassungsinhaber schlägt vor, über die Lebenszeit des Produkts jährliche Fortschrittsberichte vorzulegen (2, 4).

Langzeitstudie UX003-CL202 zur Erfassung der Sicherheit und Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei MPS VII-Patienten

Momentan läuft bereits die klinische Langzeitstudie UX003-CL202, in der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Vestronidase alfa bei den in der Studie UX003-CL301 eingeschlossenen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 144 Wochen (ca. 3 Jahre) erfasst werden (5).

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 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation für Mepsevii® sowie die Informationen aus dem RMP beschreiben eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß den Vorgaben der EMA und bildeten entsprechend die Grundlage für den Abschnitt 3.4.

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. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Vestronidase alfa - Fachinformation. Stand der Information: 08/2018. 2018.
2. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Mucopolysaccharidosis Type VII Disease Monitoring Program (MPS VII DMP), UX003-CL401 Protocol, Amendment 1. 2017.
3. European Medicines Agency. Mepsevii: EPAR - Product Information. 2018.
4. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Risk Management Plan for Mepsevii (vestronidase alfa). Version 1.5. 2018.
5. EU Clinical Trials Register. Clinical trials. 2018 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001875-32/3rd>].