

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Vestronidase alfa**

Dossierbewertung vom 2. Januar 2019

Datum des Amendments: 13. Februar 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Morbidität.....	6
4.1.1 Multi Domain Responder Index.....	6
4.1.2 Schultergelenksbeweglichkeit.....	9
4.1.3 Forcierte Vitalkapazität.....	10
4.1.4 Patient Clinical Global Impression of Change .....	10
4.1.5 Baseline-Daten für den Vergleich zwischen der Placebo- und der Vestronidase-alfa-Behandlungsphase.....	10
Referenzen .....	13

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der statistischen Analyse des MDRI mit den Domänen 6MWT, Sehschärfe und BOT-2 – Feinmotorik, BOT-2 – Grobmotorik zu Woche 24 in der Studie UX003-CL301 .....	8
Tabelle 2:	Ergebnisse für den maximalen Bewegungsumfang der Flexion und Extension der Schultergelenke (links und rechts) zu Woche 24 der Studie UX003-CL301 .....	9
Tabelle 3:	Gruppenvergleich zur Veränderung zu Baseline zwischen Placebo und Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf zu Woche 24 der Studie UX003-CL301 .....	11

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Häufigkeiten der MDRI-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa für jede Domäne in der Studie UX003-CL301 .....	8
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

## Abkürzungsverzeichnis

6MWT	Sechs-Minuten-Gehstreckentest (6-Minute Walk Test)
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition
DS	Dermatansulfat
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MDRI	Multi Domain Responder Index
MID	Minimal Important Difference
MPS VII	Mukopolysaccharidose Typ VII
n/N	Anzahl
P-CGI	Patient Clinical Global Impression
PedsQL-Fatigue	Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
uGAG	urinäre/s Glykosaminoglykan/e
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 Hintergrund

Vestronidase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose Typ VII (MPS VII; Sly-Syndrom).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat am 29. September 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie UX003-CL301 sowie die Studien UX003-CL203 und UX003-CL201 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der pivotalen Studie UX003-CL301 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Blind-Start-Crossover-Parallelgruppenstudie mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf 4 Behandlungsgruppen und einer Studiendauer von 48 Wochen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen gegenüber Placebo zur Behandlung von Patienten im Alter von 5 bis 35 Jahren, die an MPS VII leiden. Bei der Studie UX003-CL203 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerierbarkeit von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen bei Patienten im Alter bis zu 5 Jahren. Bei der Studie UX003-CL201 handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige, Phase-I/II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung von 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg und 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen zur Behandlung von Patienten im Alter von 5 bis 30 Jahren, die an MPS VII leiden, mit einer Beobachtungszeit bis zu 168 Wochen.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU neue Daten zum Multi Domain Responder Index (MDRI) und zu den Baseline-Werten des Parallelgruppenvergleichs vorgelegt. Zusätzlich wurde um eine Darstellung der in der Nutzenbewertung nicht dargestellten Endpunkte Patient Clinical Global Impression (P-CGI), Forcierte Vitalkapazität (FVC) und Schultergelenksbeweglichkeit gebeten.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der im Stellungnahmeverfahren und im Dossier eingereichten Unterlagen.

## 2 Fragestellung

Es soll eine ergänzende Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bzw. nach der Anhörung eingereichten oder der in der Nutzenbewertung nicht dargestellten Daten durchgeführt werden. Hierbei sollen

- Multi Domain Responder Index (MDRI) mit 4 Domänen
- Forcierte Vitalkapazität (FVC)
- Schultergelenksbeweglichkeit
- Patient Clinical Global Impression of Change (P-CGI)
- Baseline-Daten für den Vergleich zwischen der Placebo- und der Vestronidase-alfa-Behandlungsphase

bewertet werden und die Ergebnisse dargestellt werden.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Vestronidase alfa wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme und nachgereichte Daten des pU vom 23. Januar 2019 [4,6,7,8]
- Nach der Anhörung nachgereichte Daten [3,9,10,11,12,13]
- Herstellerdossier [2]
- Studienbericht zur Studie UX003-CL301 [5]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Morbidität

#### 4.1.1 Multi Domain Responder Index

Der Endpunkt MDRI wurde nur in der Studie UX003-CL301 erhoben. A priori im Studienprotokoll waren 6 Domänen definiert (Gehstrecke: Sechs-Minuten-Gehstreckentest (6MWT), Lungenfunktion: Forcierte Vitalkapazität (FVC), Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2)). Post hoc wurde eine 7. Domäne ergänzt: Gesamtscore des Pediatric Quality of Life Inventory – Multi-dimensional Fatigue Scale (PedsQL-Fatigue). Für jede Domäne wurde eine MID (Minimal Important Difference) bestimmt. Gemäß Dossier wurde der MDRI folgendermaßen berechnet: „Zur Berechnung des MDRI wurde zunächst jede klinisch relevante Verbesserung einer Domäne um eine MID oder mehr mit „+1“ bewertet. Jede klinisch relevante Verschlechterung um eine MID oder mehr wurde mit „-1“ bewertet. Jede Veränderung, die kleiner als eine MID war, wurde mit „0“ bewertet. Wenn ein Patient den Test einer Domäne zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt nicht durchführen konnte, wurde dieser fehlende Wert durch den Wert 0 ersetzt. Falls Daten zu Woche 24 nicht verfügbar waren, wurden diese mit dem Wert von Woche 32, sofern verfügbar, bzw. mit dem Wert der Woche 16 imputiert.“ Der MDRI wurde durch Aufsummierung aller Domänen-Werte berechnet.

Eine zusätzliche Analyse mit Daten der letzten Untersuchung wurde durchgeführt. Angaben zur Häufigkeit von fehlenden Werten und entsprechenden Imputationen mit Daten der Woche 16 bzw. 32 konnten aus den nachgereichten Unterlagen sowie einer Definition der letzten Untersuchung nicht identifiziert werden.

Der zusammengesetzte Endpunkt wurde in die Nutzenbewertung vom 2. Januar 2019 nicht aufgenommen. Die Gründe dafür waren unter anderem Aufnahme von Endpunkten mit unklarer Patientenrelevanz (Schultergelenksbeweglichkeit) bzw. fehlender Surrogatvalidierung (FVC) sowie kein anker- bzw. verteilungsbasiertes Verfahren zur Ermittlung der MID für die Endpunkte FVC, 6MWT und Sehschärfe. Für diese Endpunkte wurde die MID auf Basis von klinischen Überlegungen und Expertenbefragung festgelegt. Beispielsweise wurde für den 6MWT eine MID von 10 % (auf Grundlage einer Expertenbefragung; siehe frühe Nutzenbewertung zu Elosulfase alfa 2014) und 23 m (Ergebnis der Phase-III-Studie zu Elosulfase alfa) ausgewählt [1].

Im Stellungnahmeverfahren wurden zusätzliche Post-hoc-Analysen zum MDRI mit den in der Nutzenbewertung als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkten (Gehstrecke (6MWT), Sehschärfe sowie Fein- und Grobmotorik (BOT-2)) eingereicht (Tabelle 1). In Abbildung 1 wurden die Häufigkeiten der MDRI-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa für jede der 4 Domänen dargestellt.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde post hoc zum MDRI mit 6 Domänen der patientenrelevante Endpunkt PedsQL-Fatigue-Gesamtscore hinzugefügt und die Ergebnisse des MDRI mit 7 Domänen in den zur Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen dargestellt. In den nachgereichten Unterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens konnten keine weiteren Analysen zum MDRI mit den als patientenrelevant angesehenen Endpunkten (5 Domänen: BOT-2 – Fein- und Grobmotorik, PedsQL-Fatigue-Gesamtscore, 6MWT, Sehschärfe) identifiziert werden.

Gemäß den vom pU festgelegten Responderkriterien zeigte sich eine Verbesserung bei höchstens 25,0 % der Patienten (BOT-2 – Grobmotorik und 6MWT). Bei den Endpunkten 6MWT, Sehschärfe und BOT-2 – Feinmotorik konnte bei mindestens 41,7 % der Patienten keine Änderungen nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline identifiziert werden oder es lagen keine Ergebnisse vor. Beim BOT-2 – Grobmotorik fehlen Angaben von 50,0 % der Patienten (6 von 12), beim Endpunkt Sehschärfe von 41,7 % (5 von 12), beim 6MWT von 33,3 % (4 von 12) und beim BOT-2 – Feinmotorik von 8,7 % (1 von 12) (siehe Abbildung 1).

Es wurden die intraindividuellen Veränderungen zu Woche 24 und zur letzten Untersuchung gegenüber Baseline mittels t-Test gegen 0 (Definition gemäß pU: keine Veränderung) statistisch getestet (siehe Tabelle 1). Der pU hat keine neuen Daten zur MID vorgelegt, sodass die Grundlage der Berechnung des MDRI nach wie vor nicht als valide angesehen werden kann. Da ein parametrischer Test (t-Test) bei Vorliegen einer Ordinalskala mit geringer Fallzahl eingesetzt wurde, ist eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund des statistischen Analyseverfahrens nicht auszuschließen. Anzumerken ist, dass die beschriebene statistische Analyse mit Daten von 11 Patienten durchgeführt wurde, während in Abbildung 1 Angaben zu 12 Patienten gemacht werden. Es bleibt unklar, weshalb Daten von 11 anstelle von 12 Patienten verwendet wurden.

Es wurden bei den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen zum MDRI mit 4 Domänen keine Angaben zur Häufigkeit der Imputationen mit Daten der Woche 16 bzw. 32 identifiziert. Eine zusätzliche Analyse mit der letzten Visite wurde durchgeführt, auch hier fehlen eine Definition sowie Angaben dazu, auf welche Visite sich wie häufig Bezug genommen wird. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist deshalb und insbesondere wegen der Limitationen der ausgewählten statistischen

Analyse und der Verwendung von nicht anker-/verteilungsbasierten Verfahren zur Ermittlung einer MID sehr stark eingeschränkt.

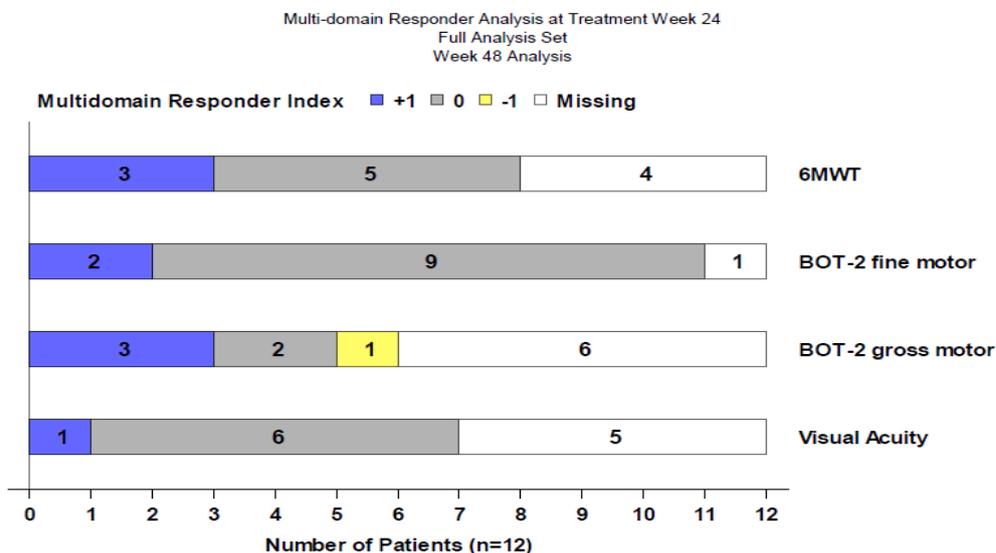


Abbildung 1: Häufigkeiten der MDRI-Werte nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa für jede Domäne in der Studie UX003-CL301

Blau: klinisch relevante Verbesserungen; grau: Stabilisierung der Symptomatik; gelb: klinisch relevante Verschlechterung der Symptomatik; weiß: fehlende Daten.

Wenn Werte zu Woche 24 fehlten, wurden sie imputiert aus Woche 32; wenn zu Woche 32 keine Daten vorhanden waren, wurden Daten der Woche 16 imputiert. In dieser Grafik fehlende Werte kamen zustande, wenn bei einem Patienten die Erhebung der jeweiligen Domäne zu Baseline nicht möglich war oder keine Werte für Woche 24 bzw. für die Imputation der Daten vorlagen.

Tabelle 1: Ergebnisse der statistischen Analyse des MDRI mit den Domänen 6MWT, Sehschärfe und BOT-2 – Feinmotorik, BOT-2 – Grobmotorik zu Woche 24 in der Studie UX003-CL301

MDRI <sup>1)</sup> (N=12)	n	Mittelwert (SD)	Median	min; max	p-Wert <sup>2)</sup>
Baseline	11	0	0	0	-
Woche 24 <sup>3)</sup>	11	0,7 (0,79)	1,0	0; 2	0,0119
Letzte Untersuchung	11	0,6 (0,92)	1,0	-1; 2	0,0455

<sup>1)</sup> Der MDRI beinhaltet folgende Domänen: 6MWT, Sehschärfe, BOT-2 – Fein- und Grobmotorik.

<sup>2)</sup> Der p-Wert wurde mittels t-Test gegen 0 (keine Veränderung) ermittelt (einarmiges Studiendesign, intraindividuellem Vergleich zu Baseline).

<sup>3)</sup> Wenn der Wert einer Domäne des MDRI für Woche 24 fehlte, wurde der Wert für Woche 32, falls vorhanden, für die Imputation verwendet. Wenn der Wert dieser Domäne für Woche 32 ebenfalls fehlte, wurde der Wert für Woche 16, falls vorhanden, für die Imputation verwendet.

Abkürzungen: 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; MDRI: Multi Domain Responder Index; SD: Standardabweichung.

#### 4.1.2 Schultergelenksbeweglichkeit

Die Schultergelenksbeweglichkeit wurde passiv mit einem Goniometer gemessen, weshalb die Ergebnisse aufgrund unklarer Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht dargestellt wurden. Es wurden klinische Studien zitiert, bei denen der Endpunkt anhand eines Goniometers gemessen wurde. Studien zur Untersuchung der Patientenrelevanz und der Reliabilität des Messinstruments wurden sowohl in den Studienunterlagen als auch im Stellungnahmeverfahren nicht vorgelegt. Eine MID wurde seitens des pU auf Grundlage klinischer Daten definiert. Anker- und/oder verteilungsbasierte Verfahren wurden nicht vorgelegt. Da auch im Stellungnahmeverfahren keine neuen Informationen vorgelegt wurden, bleiben sowohl die Validität als auch die Patientenrelevanz der Messung der Schultergelenksbeweglichkeit passiv mit einem Goniometer unklar.

Genauere Informationen zur Operationalisierung und der Herleitung der MID finden sich im Dossier des pU.

Die Ergebnisse für die Flexion und Extension der linken bzw. rechten Schulter der Studie UX003-CL301 sind in Tabelle 2 dargestellt. Es konnten bereits zu Baseline bei der Extension und Flexion der linken und rechten Schulter gemäß der Einschätzung des pU in den Studienunterlagen und dem Dossier keine Einschränkungen des Bewegungsumfanges identifiziert werden. Im Vergleich zu Baseline konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

*Tabelle 2: Ergebnisse für den maximalen Bewegungsumfang der Flexion und Extension der Schultergelenke (links und rechts) zu Woche 24 der Studie UX003-CL301*

UX003-CL301	Linke Schulter (Grad)		Rechte Schulter (Grad)	
	Flexion	Extension	Flexion	Extension
<i>Baseline</i>				
n	12	11	12	11
Mittelwert (SD)	138,7 (13,9)	43,8 (9,5)	138,8 (14,3)	44,2 (10,3)
Median (min; max)	137,5 (118; 165)	45,0 (25,0; 55,0)	143,0 (110; 159)	45,0 (32; 60)
<i>Woche 24</i>				
n	11	10	11	10
Mittelwert (SD)	131,0 (13,9)	41,7 (19,0)	136,4 (12,6)	39,9 (15,2)
Median (min; max)	136,0 (105,0; 147,0)	35,5 (29,0; 94,0)	140,0 (110,0; 157,0)	37,0 (29,0; 81,0)
LS-Änderung zu Baseline [95%-KI]	-6,5 [-16,1; 3,0]	-1,5 [-10,9; 8,0]	-1,8 [-8,8; 5,1]	-3,4 [-10,2; 3,4]
p-Wert <sup>1)</sup>	0,178	0,763	0,603	0,333

<sup>1)</sup> Die statistische Analyse zum Vergleich der Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells analysiert, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.

Abkürzungen: GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; SD: Standardabweichung.

### **4.1.3 Forcierte Vitalkapazität**

Die Ergebnisse zur FVC wurden in der Nutzenbewertung vom 2. Januar 2019 aufgrund fehlender Angaben zur Surrogatvalidierung nicht dargestellt. Neue Daten wurden im Rahmen des Stimmungs- und Entscheidungsverfahren nicht vorgelegt.

Gemäß den Studienunterlagen der Studie UX003-CL301 waren zu Baseline 3 von 12 Patienten in der Lage den Test durchzuführen. Gemäß pU waren die weiteren Patienten entweder zu jung oder konnten aufgrund kognitiver Einschränkungen die Tests zur respiratorischen Funktion nicht ausführen. Zu Woche 24 waren Daten von nur einem Patienten vorhanden. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten (< 70 %) und der damit verbundenen stark eingeschränkten Aussagekraft werden die Ergebnisse für den Endpunkt nicht dargestellt.

### **4.1.4 Patient Clinical Global Impression of Change**

Die Ergebnisse zum P-CGI sind in Tabelle 3 dargestellt. Es konnten keine Angaben zum CGI in den Studienunterlagen entnommen werden.

Der CGI wird angewandt, um im Rahmen von klinischen Studien durch den behandelnden Arzt einen kurzen, unabhängigen Eindruck des globalen Funktionsniveaus eines Patienten vor und nach Beginn der Behandlung zu erhalten. In der Studie UX003-CL301 wurde die allgemeine Funktionsfähigkeit zusätzlich durch den Patienten bzw. durch Eltern/Pfleger/Betreuer eingeschätzt. In der schriftlichen Stellungnahme des pU wird angegeben, dass zwei Patienten in der Lage waren die allgemeine Funktionsfähigkeit selbst zu beurteilen. Der Anteil an Eltern, Pflegern oder Betreuern, die den P-CGI angewandt haben, bleibt weiterhin unklar. Aufgrund der Vielzahl an Personengruppen, die eine Beurteilung durchführen konnten, und der weiterhin unklaren Übertragbarkeit der Ergebnisse bei Anwendung des CGI durch diese, ist der Einsatz des P-CGI als kritisch zu beurteilen.

### **4.1.5 Baseline-Daten für den Vergleich zwischen der Placebo- und der Vestronidase-alfa-Behandlungsphase**

In Tabelle 3 werden die Baseline-Werte für uGAG-DS (urinäres Glykosaminoglykan Dermatan-sulfat), P-CGI und für die in der Nutzenbewertung als patientenrelevant angesehenen Endpunkte (BOT-2 – Feinmotorische Genauigkeit, BOT-2 – Handgeschicklichkeit sowie PedsQL-Fatigue-Gesamtscore) dargestellt. Zusätzlich werden für die Endpunkte die Ergebnisse zu Woche 24 abgebildet.

Für den Vergleich zwischen den Behandlungsphasen mit Placebo und Vestronidase alfa wurden für die Intervention die Daten von allen 12 in die Studie eingeschlossenen Patienten verwendet. Von diesen haben 9 Patienten zusätzlich vor Umstellung auf die Intervention Placebo erhalten, weshalb von maximal 9 der 12 Patienten Ergebnisse sowohl für die Placebo- als auch für die Vestronidase-alfa-Behandlungsphase vorhanden sind.

Geringe Imbalancen zeigen sich bei den Baseline-Werten für den Endpunkt BOT-2 – Feinmotorische Genauigkeit zwischen den Behandlungsphasen (Placebo (n=8) vs. Vestronidase alfa (n=11): Mittelwert 3,6 (Standardabweichung (SD): 2,6) vs. 4,1 (SD: 2,6). Während der Placebo-Behandlung konnte ein Anstieg des Werts zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline beobachtet werden (LS-mittlere Veränderung: 0,7 (Standardfehler (SE): 0,2), während es unter Vestronidase

alfa zu einer geringfügigen Veränderung um -0,2 (SE: 0,3) kam. Beim Parallelgruppenvergleich konnte nach 24 Wochen Behandlung mit Vestronidase alfa eine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zu Placebo (LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI]: -0,9 [-1,5; -0,3]; p-Wert: 0,004) gezeigt werden.

Die Baseline-Werte zwischen den Behandlungsphasen waren für uGAG-DS und P-CGI vergleichbar. Beim BOT-2 – Handgeschicklichkeit konnte für die Placebo-Behandlung eine Imbalance zwischen Mittelwert (3,4 (SD: 4,1)) und Median 1,5 (min; max: 1; 13) beobachtet werden. Die Ergebnisse nach 24 Wochen waren nur für den Endpunkt uGAG-DS statistisch signifikant.

Anzumerken ist, dass die statistischen Analysen zum Parallelgruppenvergleich aufgrund der geringen Fallzahl und der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten sowohl die intraindividuellen als auch interindividuellen Unterschiede in die Analyse eingehen und somit die Patienten bzw. Daten teilweise doppelt berücksichtigt werden, hoch verzerrt sind. Es besteht zudem die Möglichkeit, dass die Erkrankung bei diesen Patienten im Studienverlauf vor Umstellung auf Vestronidase alfa progredient verlief oder es zumindest zu einer Änderung in der Symptomatik im Vergleich zum Studienbeginn kam.

*Tabelle 3: Gruppenvergleich zur Veränderung zu Baseline zwischen Placebo und Vestronidase alfa über den gesamten Studienverlauf zu Woche 24 der Studie UX003-CL301*

<b>UX003-CL301</b>	<b>Placebo</b>	<b>Vestronidase alfa</b>
<b>uGAG-DS-Reduktion (uGAG mg/mmol Kreatinin)<sup>1)</sup></b>		
<i>Baseline</i>		
n	9	12
Mittelwert (SD)	176,6 (42,9)	178,4 (49,2) <sup>2)</sup>
Median (min; max)	180,2 (119,1; 239,1)	179,6 (119,1; 271,7)
<i>Woche 24</i>		
n	3	11
LS-Mittelwert – prozentuelle Änderung zu Baseline (SE)	-4,9 (6,9)	-65,0 (2,2)
LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup>		-60,1 [-73,9; -46,3]
p-Wert <sup>3)</sup>		< 0,0001
<b>BOT-2 – Feinmotorische Genauigkeit<sup>4)</sup></b>		
<i>Baseline</i>		
n	8	11
Mittelwert (SD)	3,6 (2,6)	4,1 (2,6)
Median (min; max)	3,5 (1; 7)	4,0 (1; 8)
<i>Woche 24</i>		
n	3	9
LS-Mittelwert Änderung zu Baseline (SE)	0,7 (0,2)	-0,2 (0,3)
LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup>		-0,9 [-1,5; -0,3]
p-Wert <sup>3)</sup>		0,004

<b>UX003-CL301</b>	<b>Placebo</b>	<b>Vestronidase alfa</b>
<b>BOT-2 – Handgeschicklichkeit<sup>4)</sup></b>		
<i>Baseline</i>		
n	8	11
Mittelwert (SD)	3,4 (4,1)	3,6 (3,4)
Median (min; max)	1,5 (1; 13)	3,0 (1; 13)
<i>Woche 24</i>		
n	3	10
LS-Mittelwert Änderung zu Baseline (SE)	0,3 (0,4)	-0,1 (0,2)
LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup>		-0,1 [-1,0; 0,8]
p-Wert <sup>3)</sup>		0,810
<b>PedsQL-Fatigue-Gesamtscore<sup>4)</sup></b>		
<i>Baseline</i>		
n	9	12
Mittelwert (SD)	59,2 (16,7)	64,5 (15,9)
Median (min; max)	61,0 (25; 78)	67,0 (43; 89)
<i>Woche 24</i>		
n	3	12
LS-Mittelwert Änderung zu Baseline (SE)	2,5 (5,5)	3,6 (3,1)
LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup>		1,2 [-12,4; 14,7]
p-Wert <sup>3)</sup>		0,865
<b>P-CGI<sup>4)</sup></b>		
<i>Baseline</i>		
n	9	12
Mittelwert (SD)	5,3 (1,0)	5,2 (0,9)
Median (min; max)	5,0 (4,0; 7,0)	5,0 (4,0; 7,0)
<i>Woche 24</i>		
n	3	12
LS-Mittelwert Änderung zu Baseline (SE)	0,8 (0,6)	1,3 (0,4)
LS-Mittelwert der Differenz Vestronidase alfa - Placebo [95%-KI] <sup>3)</sup>		0,4 [-0,4; 1,2]
p-Wert <sup>3)</sup>		0,316

<sup>1)</sup> Der uGAG-Wert in Woche 0 wurde definiert als der Durchschnitt der Werte, die während der Randomisierung gemessen wurden (vor der ersten Behandlung).

<sup>2)</sup> Der hier dargestellte Mittelwert zu Baseline für die Vestronidase-alfa-Behandlung unterscheidet sich geringfügig zu dem Wert in der Nutzenbewertung (Mittelwert: 175,2 (SD: 46,7)).

<sup>3)</sup> Laut Dossier wurde die durchgeführte statistische Analyse anhand eines GEE-Modells mit Wert in Woche 0 als Kovariable, Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als fixe Komponenten über den gesamten Studienverlauf bis Woche 24 durchgeführt.

<sup>4)</sup> Für Placebo ist Baseline definiert als die Messung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Für die Behandlung mit Vestronidase alfa ist die Baseline definiert als die letzte Messung vor oder am Tag der ersten Dosis Vestronidase alfa.

Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; DS: Dermatansulfat; GEE: Generalized Estimating Equation; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; P-CGI: Patient Clinical Global Impression of Change; PedsQL-Fatigue: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; uGAG: urinäres/s Glykosaminoglykan/e.

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Elosulfase alfa, vom 1. September 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung\\_G-BA.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-540/Nutzenbewertung_G-BA.PDF).
2. **Ultragenyx Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vestronidase alfa (Mepsevii); Modul 4 A: Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom): Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2018.
3. **Ultragenyx Germany.** Nachreichung von Daten nach der mündlichen Anhörung am 12. Februar 2019 zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Vestronidase alfa/Mepvesii: Baseline-Daten für Parallelgruppen-Vergleiche der Endpunkte: uGAG-Reduktion, BOT-2 – Feinmotorik, BOT-2 – Grobmotorik; PedsQL-Fatigue (Gesamtskalenwert) und Gesamteindruck (P-CGI) [unveröffentlicht]. 18.02.2019.
4. **Ultragenyx Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Vestronidase alfa/Mepvesii [unveröffentlicht]. 23.01.2019.
5. **Ultragenyx Pharmaceutical.** A randomized, placebo-controlled, blind-start, single-crossover phase 3 study to assess the efficacy and safety of UX003 rhGUS enzyme replacement therapy in patients with MPS 7 (study UX003-CL301): clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
6. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Multi-domain Responder Analysis (Listing 16.2.6.2.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.
7. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Multi-domain Responder Analysis at Treatment Week 24 (Figure 14.2.2.1.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.
8. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Multi-domain Responder Index (Table 14.2.1.2.1.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.
9. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Summary of Baseline Patient Clinical Global Impression of Change by Treatment (Table 14.2.1.3.10.1.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.
10. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Summary of Baseline (Week 0) BOT-2 Manual Dexterity Scale Score by Treatment (Table 14.2.1.2.6.6.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.
11. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Summary of Baseline BOT-2 Fine Motor Precision Scale Score by Treatment (Table 14.2.1.2.6.5.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.

12. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Summary of Baseline PedsQL Multidimensional Total Fatigue Score by Treatment (Table 14.2.1.2.7.1.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.
13. **Ultragenyx Pharmaceutical.** Study UX003-CL301: Summary of Baseline uGAG (LC-MS/MS-DS) by Treatment (Table 14.2.1.1.5.99.1) [unveröffentlicht]. 2019.