

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

*Elosulfase alfa (Vimizim®)*

Biomarin Deutschland GmbH

**Modul 3**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Studienprogramm zur Elosulfase alfa [13] .....	10
Tabelle 3-2: Übersicht Mukopolysaccharidosen und jeweils zugrundeliegende Ursache [77, 43, 61].....	16
Tabelle 3-3: Gehstrecken im 6-MWT [35] .....	20
Tabelle 3-4: Anteil der erwachsenen Patienten mit Schmerzen, Schmerzmittelgebrauch und Anzahl der schmerzhaften Körperteile entsprechend der Mobilität/Rollstuhlbenutzung [38] .....	31
Tabelle 3-5: Symptombasierte Interventionen für MPS Erkrankungen [77] .....	35
Tabelle 3-6: Inzidenz von MPS IVA nach Ländern / Regionen .....	37
Tabelle 3-7: Inzidenz von MPS IVA in Deutschland [7].....	39
Tabelle 3-8: Prävalenz von MPS IVA in Deutschland [7, 49].....	40
Tabelle 3-9: Inzidenz von MPS IVA in den nächsten 5 Jahren (inkl. Schätzung für 2013, 2014).....	42
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-11: Prävalenz MPS IVA in Deutschland: GKV .....	45
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	70
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	71

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Lebensalter bei Krankheitsbeginn/bei Diagnosestellung [59] .....	19
Abbildung 3-2: Ergebnisse des 6-MWT bei unbehandelten Morquio A-Patienten (rot) und gesunden Vergleichspersonen (blau) [35, 101].....	20
Abbildung 3-3: Verengte Atemwege bei Patienten mit MPS IVA .....	22
Abbildung 3-4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen und Kindern in Abhängigkeit der Rollstuhlbenutzung [38]. .....	23
Abbildung 3-5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Abhängigkeit des Beschäftigungsstatus bei Patienten mit MPS IVA [38]. .....	24
Abbildung 3-6: Einfluss der Rollstuhlnutzung (Mobilitätslevel) auf die durchschnittliche Dauer der Pflegezeit pro Tag an Wochenenden und unter der Woche bei erwachsenen MPSIVA-Patienten.....	25
Abbildung 3-7: Typische Skelettmanifestationen eines MPS IV A-Patienten [75].....	26
Abbildung 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung der MPS IV A-Patienten [35].....	27
Abbildung 3-9: Altersverteilung der MPS IV A -Population [59].....	28
Abbildung 3-10: Wachstumskurven weiblicher Patienten [35] .....	29
Abbildung 3-11: Wachstumskurven männlicher Patienten [35] .....	29
Abbildung 3-12: Häufigkeit ausgewählter chirurgischer Eingriffe [35] .....	30
Abbildung 3-13: Zusammenfassung der Effekte von Elosulfase alfa (2.0 mg/kg/Woche) auf definierte Endpunkte (ITT Population MOR-004) [102].....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
C6S	Chondroitin-6-Sulfat
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EET	Enzymersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
GAG	Glykosaminoglykane
GALNS	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IU	International Unit
KS	Keratansulfat
MOR-004	Biomarin: Pivotal Phase III Zulassungsstudie
MOR-005	Biomarin: Extensionsstudie von MOR-004
MPS IVA	Mucopolysaccharidose IVa (Morquio Syndrom)
SED	Spondyloepiphyseale Dysplasie
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SD	Standardabweichung
uKS	Keratansulfat im Urin
6-MWT	6-Minuten-Gehtest
3-MSCT	3-Minuten-Treppentest
12-MWT	12-Minuten-Gehtest
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ATS	American Thoracic Society

FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
-----	--

### 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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Das Anwendungsgebiet ist in der Fachinformation wie folgt beschrieben: „*Vimizim ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert*“ [7].

Elosulfase alfa hat seitens der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 2009 die Anerkennung als Wirkstoff 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 erhalten [2]. Der Orphan Drug Status wurde im April 2014 durch das zuständige Komitee der EMA bestätigt [5].

Die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an ein Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden (sog. Orphan Drugs) unterscheiden sich im Vergleich zu anderen neuen Arzneimitteln dahingehend, dass gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V der Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt gilt. Dies hat zur Konsequenz, dass keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden müssen [1]. Dementsprechend entfällt die Nachweispflicht gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des G-BA [8]. Gemäß § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung muss allerdings das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachgewiesen werden, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht [8]. Ein Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erforderlich. Vielmehr erfolgt für Arzneimittel für seltene Leiden die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der in den für die Zulassung relevanten Studien angewendeten Vergleichstherapie („Kontrollarm“) [3].

Elosulfase alfa wurde am 28. April 2014 seitens der EMA zugelassen und wird am 1. Juni 2014 erstmalig in den deutschen Markt eingeführt, so dass in den letzten 12 Kalendermonaten kein Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung erzielt worden ist. Eine Nutzenbewertung nach § 12 Ziffer 2 der Verfahrensordnung kommt daher nicht in Betracht.

Zur Behandlung von Patienten mit MPS IVA existiert keine zugelassene kausale Therapie. Unterstützende medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der schwerwiegenden Krankheitssymptome, die mit MPS IVA verbunden sind, werden regelmäßig eingesetzt. Dabei handelt es sich um chirurgische Interventionen, die Behandlung von respiratorischen und kardiologischen Komplikationen, antiinfektiöse Therapien, Schmerztherapie, sowie den Einsatz von Heil- und Hilfsmitteln (bspw. Gehhilfen und

Rollstühle) zur Unterstützung der Ausdauer und Mobilität bis hin zu palliativen Maßnahmen im Endstadium der Erkrankung. Die Enzymersatztherapie (EET) mit Elosulfase alfa stellt eine gänzlich neue Behandlungsoption für Patienten mit MPS IVA dar, die darauf ausgelegt ist, den bei den betroffenen Patienten bestehenden ursächlichen Enzymmangel zu substituieren und die Krankheitsprogression durch Katabolisierung von Keratansulfat in den Gewebezellen zu mindern.

Versuche, MPS IVA im Rahmen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Knochenmarktransplantation zu behandeln, beschränken sich auf Einzelfallbeschreibungen und haben keine Verbesserung der biochemischen oder klinischen Krankheitsmanifestation gezeigt [9, 10, 13].

Die für die Zulassung relevante Studie MOR-004 (NCT01275066) stellt eine interventionelle, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multinationale Phase 3 Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa (BMN 110) bei Patienten mit MPS IVA dar. Die Patienten wurden in 3 Arme randomisiert, wobei der Wirkstoff BMN 110 (Elosulfase alfa) in einem Behandlungsarm wöchentlich, in dem anderen Behandlungsarm alle zwei Wochen gegeben wurde. Primärer Endpunkt der Studie stellt der 6-MWT (6-Minuten-Gehtest) dar [6, 11]. Als sekundäre Endpunkte wurden der 3-MSCT (3-Minuten-Treppentest) und die Veränderung des Keratansulfat-Spiegels definiert. Weitere Endpunkte zur Beurteilung u.a. der respiratorischen Funktionen wurden zusätzlich erhoben. Die Studie hatte eine Laufzeit von 24 Wochen. Im Anschluss konnten die Patienten aller Behandlungsarme die Behandlung mit BMN 110 unter wöchentlicher Gabe im Rahmen der Extensionsstudie MOR-005 fortsetzen [12]. Die Studiendauer der MOR-004 war wesentlich dadurch beschränkt, dass während der Laufzeit der Studie keine geplanten chirurgischen Eingriffe stattfinden sollten, um Effekte auf den primären Endpunkt zu vermeiden.

Einschlusskriterien der Studie MOR-004 waren ein Mindestalter von 5 Jahren, die bestätigte klinische Diagnose MPS IVA, die Zustimmung zu der Teilnahme an der Studie, Mindestvoraussetzungen für den 6-MWT sowie der Ausschluss von Schwangerschaften während der Studienlaufzeit [6].

Als Ausschlusskriterien galten eine frühere HSCT, eine vorherige Behandlung mit BMN 110, eine bekannte Hypersensibilisierung gegen den Wirkstoff BMN 110 oder dessen Komponenten, eine große Operation bis 3 Monate vor Studienbeginn oder ein geplanter Eingriff während der Studienlaufzeit von 24 Wochen. Darüber hinaus wurden Schwangere oder stillende Mütter von der Studie ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die in anderen Studien eingeschlossen waren, oder deren Erkrankungsstadium aus Sicht des Untersuchungszentrums die Gefahr schwerwiegender Komplikationen (Rückenmarkinstabilität, schwerwiegende Herzerkrankungen) oder ein hohes Risiko mangelnder Compliance oder des Studienabbruchs bedeuteten.

Bis auf chirurgische Interventionen und nicht zugelassene Wirkstoffe wurde keine Einschränkung hinsichtlich weiterer unterstützender Arzneimittel vorgenommen. Die Vergleichstherapie in der für die Zulassung relevanten pivotalen Studie MOR-004 bestand insofern in der Behandlung mit Placebo. „Best supportive care“ im Sinne unterstützender medikamentöser oder nicht medikamentöser Maßnahmen erhielten die Patienten aller Studienarme in gleicher Weise.

Für die Analyse des Ausmaßes des Zusatznutzens wird daher der direkte Vergleich der zugelassenen Dosierung von Elosulfase alfa 2 mg/kg Körpergewicht gegenüber einer Behandlung mit Placebo herangezogen.

#### Klinisches Entwicklungsprogramm von Elosulfase alfa

Das klinische Entwicklungsprogramm zur Untersuchung von Elosulfase alfa umfasst insgesamt 7 weltweite klinische Studien mit über 250 eingeschlossenen Patienten sowie einer „Natural History Study“ mit insgesamt 325 Patienten. Das Programm repräsentiert das größte und umfassendste Studienprogramm einer lysosomalen Speicherkrankheit vor der Zulassung. Patienten, die in die Ausschlusskriterien der pivotalen Studien MOR-004 fallen, werden separat in den Studien MOR-006 für Patienten mit eingeschränkter Mobilität und MOR-007 für pädiatrische Patienten untersucht. Die Studie MOR-008 zielt speziell darauf ab, cardio-pulmonare Endpunkte zu untersuchen.

Tabelle 3-1: Studienprogramm zur Elosulfase alfa [13]

Studie	Design und Beschreibung	Beginn	Anzahl Patienten	Status	Dosis
MorCAP (MOR-001)	Natural history study (Morquio A clinical assessment program) Beobachtungsstudie zur Quantifizierung von Ausdauer und respiratorischen Funktionen bei Patienten mit MPS IVA. Charakterisierung biochemischer Abnormalitäten bei MPS IVA über die Zeit.	Oktober 2008	325	Laufend – Oktober 2018	-
MOR-002	Phase 1/2 multizentrische, open-label, Dosis-	April 2009	20	Abgeschlossen – Februar 2011	36 Wochen Dosisfindung von 0.1 mg/kg/Woche

	Eskalationsstudie				auf 2.0 mg/kg/Woche, gefolgt von 1.0 mg/kg/Woche für weitere 36-48 Wochen
MOR-100	Multizentrische, multinationale, open-label Extensionsstudie, die Patienten aus MOR-002 einschließt.		18	Laufend – November 2015	2.0 mg/kg/Woche
MOR-004	Phase 3, multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie	Januar 2011	176	Abgeschlossen – August 2012	3 Arme: 2.0 mg/kg/Woche 2.0 mg/kg/jede 2. Woche Placebo
MOR-005	Multizentrische, multinationale, open-label Extensionsstudie zu MOR-004		173	Laufend – März 2017	Open label: 2.0 mg/kg/Woche
MOR-006	Phase 2, open-label, multinationale Studie mit Patienten mit eingeschränkter Mobilität (6-MWT < 30 m)		13	Laufend – Mai 2014	2.0 mg/kg/Woche
MOR-007	Phase 2, open-label, multinationale Studie mit pädiatrischen Patienten < 5 Jahre		15	Laufend – Juni 2016	2.0 mg/kg/Woche
MOR-008	Phase 2 doppelblinde Studie Dosisfindungsstudie mit Patienten $\geq 7$ Jahre und $\geq 200$ m im 6-MWT		25	Laufend – September 2015	2 Arme: 2.0 mg/kg/Woche 4.0 mg/kg/Woche

PRO-Study	Burden of Illness Studie bei Morquio A Patienten und Pflegepersonen	April 2012	63 Patienten, 56 Pflegepersonen	Abgeschlossen	
-----------	---	------------	---------------------------------	---------------	--

Darüber hinaus wurde eine Studie zur Untersuchung der Lebensqualität und der patientenbezogenen „Outcomes“ (Patient Related Outcomes) durchgeführt, die sich mit den Auswirkungen der Krankheitslast auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Belastung von Pflegepersonen in der Betreuung von MPS IVA Patienten beschäftigt.

### 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).*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Am 8. November 2013 fand das Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß der Beratungsanforderung 2013-B-093 des pharmazeutischen Unternehmers statt.

Hier wurde abgestimmt, dass als Vergleichstherapie die Behandlung mit Placebo und „best supportive care“ entsprechend der Vorgehensweise in der Zulassungsstudie MOR-004 akzeptiert wird [4]. Der Gemeinsame Bundesausschuss bestätigte die Sichtweise des pharmazeutischen Unternehmers, dass auf Grundlage von § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V die Zulassungsstudie MOR-004 als Grundlage der Nutzenbewertung zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet werden kann. Informationen aus weiteren Studien und unterstützende Daten für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens können mit entsprechender Begründung herangezogen werden. Dementsprechend wird die Behandlung der MPS IVA Patienten mit Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung einmal wöchentlich im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo als Nachweis für das Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Der primäre Endpunkt der pivotalen Studie MOR-004, der 6 Minuten Gehstest, wurde als patientenrelevanter Endpunkt für die Patienten mit MPS IVA seitens des G-BA bestätigt.

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

- [1] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [Internet]. 2014 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf)

- [2] European Medicines Agency (EMA) 2009. Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome). Doc.Ref.: EMEA/COMP/361236/2009.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Fragen und Antworten - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/fragen/#abschnitt-4>
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-093, Elosulfase alfa zur Behandlung von Patienten mit Mucopolysaccharidose IVA. Berlin, 14.1.2014.
- [5] European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation March 2014 meeting - WC500163266.pdf [Internet]. 2014 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2014/03/WC500163266.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2014/03/WC500163266.pdf)
- [6] BioMarin Pharmaceutical. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. [Internet]. 2013. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01275066?term=BMN+110&rank=2>
- [7] European Commission. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Vimizim [Internet]. 2014 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx\\_128420\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_de.pdf)
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-861/VerfO\\_2014-01-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-861/VerfO_2014-01-23.pdf)
- [9] Algahim MF, Almassi GH. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:45–53.
- [10] Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, u. a. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* Oktober 2010;33(4):589–604.

- [11] McDonald A, Steiner R, Kuehl K, Turbeville S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(2):119–27.
- [12] BioMarin Pharmaceutical. Long-Term Efficacy and Safety Extension Study of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2012 [zitiert 20. März 2014]. Verfügbar unter: [http://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=a&flds=b&flds=q&submit\\_fld\\_opt=on&term=mor-005&show\\_flds=Y](http://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=a&flds=b&flds=q&submit_fld_opt=on&term=mor-005&show_flds=Y)
- [13] European Medicines Agency. EMA/145808/2014. Assessment Report. Vimizim. 2014.

## 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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### Überblick über die Erkrankung

Das Morquio A Syndrom (Mukopolysaccharidose IVA, MPS IVA) ist eine seltene, progressive, angeborene lysosomale Speicherkrankheit, die zur Gruppe der Mukopolysaccharidosen gehört und erstmals 1929 von Luis Morquio sowie Frederik Brailsford beschrieben wurde. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, die auf einem Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase (GALNS) beruht, das verantwortlich ist für den Abbau körpereigener Glykosaminoglykane (GAGs) wie Keratansulfat (KS) und Chondroitin-6-Sulfat (C6S) [24, 105]. Durch den Mangel an GALNS fallen Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat übermäßig an und werden in verschiedenen Organen und Geweben abgelagert. Diese Akkumulation verursacht ein breites Spektrum an chronischen Symptomen, die eine verringerte körperliche Funktionalität und Mobilität, eingeschränkte Ausdauer und verminderte Lebensqualität nach sich ziehen [10]. Die



Belastung durch medikamentöse und operative Maßnahmen ist außerordentlich hoch (siehe Abbildung 3-12). Das Morquio A Syndrom ist meist mit schweren körperlichen Behinderungen und einer deutlich verkürzten Lebenserwartung verbunden. Da das Gehirn nicht direkt betroffen ist, entwickeln und behalten die Patienten eine normale Intelligenz.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung steht keine kurative Therapie zur Verfügung [103].

Das Morquio Syndrom zählt zu einer Gruppe von insgesamt 7 lysosomalen Speichererkrankungen, deren gemeinsames Merkmal in einer Störung im Abbau der Mukopolysaccharide besteht. Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Mukopolysaccharidosen und deren zugrundeliegenden Ursachen.

Tabelle 3-2: Übersicht Mukopolysaccharidosen und jeweils zugrundeliegende Ursache [77, 43, 61

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

### Ursachen, Verlauf und Prognose

Beim Morquio A Syndrom handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Das verantwortliche Gen wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 16, Subregion 24.3, lokalisiert. Analysen der Mutationen des entsprechenden Gens zeigten eine große Variabilität; bislang wurden 175 einzelne Mutationen des GALNS-Gens gefunden [78]. Die Heterogenität der Mutationen ist verantwortlich für die ausgeprägte klinische Variabilität der Erkrankung. Die nicht abgebauten GAGs häufen sich in Lysosomen an und stören die zelluläre Funktion

[74]. Dabei sind zahlreiche Organsysteme betroffen. Aktuelle Daten belegen, dass sich signifikante Einschränkungen vor allem in der respiratorischen und kardialen Funktion, der Ausdauer und Mobilität sowie der Lebensqualität zeigen [35]. Die meisten Patienten werden bereits in den ersten Lebensjahren diagnostiziert [59].

Die Krankheit manifestiert sich sehr heterogen und betrifft unterschiedliche Organsysteme, so dass frühzeitig verschiedene Interventionen notwendig werden [59]. Bei MPS IVA führt die Anhäufung von KS und C6S in multiplen Organen und Geweben progressiv zu signifikanter multisystemischer Morbidität und Mortalität. Hervorzuheben sind respiratorische Restriktion und Obstruktion, kardiovaskuläre Erkrankungen und muskuloskelettale Fehlbildungen einschließlich Kleinwuchs und Skelettdysplasien mit Knochendeformationen als häufigstem initialen Symptom. Zusätzlich haben die Patienten ein erhöhtes Risiko, aufgrund der Skelettanomalien spinale Komplikationen zu entwickeln [37]. Weitere betroffene Organsysteme umfassen das visuelle und auditive System und den Verdauungstrakt. Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Organe führt MPS IVA zu einer signifikanten Einschränkung der Mobilität und Lebensqualität, da viele der Patienten frühzeitig gehbehindert sind und Schwierigkeiten in der Verrichtung alltäglicher Handlungen haben. Gehirn und Rückenmark scheinen nicht direkt betroffen, so dass eine normale Intelligenz erhalten bleibt. Die Patienten können eine hohe schulische und berufliche Qualifikation erreichen. Die Berufstätigkeit wird erst aufgrund der körperlichen Behinderungen zunehmend schwieriger auszuüben.

Zurzeit zielt die Behandlung von MPS IVA hauptsächlich auf eine symptomatische Behandlung ab, um Schmerzen, Infektionen und respiratorische Erkrankungen zu bewältigen, sowie auf korrigierende orthopädische Eingriffe [2, 35, 75]. Die Patienten benötigen daher eine multidisziplinäre Versorgung, die Allgemeinmedizin, orthopädische Chirurgie, Pulmologie, Kardiologie und Anästhesiologie umfasst [2]. Die prophylaktische Versorgung von Spinalstenosen und –instabilitäten seit Anfang der 1990-er Jahre brachte erhebliche Fortschritte im Management der Erkrankung und scheint sich positiv auf die Lebenserwartung der Patienten auszuwirken [49]. Eine krankheitsspezifische Therapie von MPS IVA existiert zurzeit allerdings nicht [103].

### **Mortalität**

Die Lebensspanne von MPS IVA-Patienten ist gegenüber Gesunden insgesamt deutlich reduziert; die Mehrzahl der Patienten verstirbt im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt, weniger als 5% der Patienten leben länger als 40 Jahre [59, 35]. Daten aus Taiwan zeigen eine Lebenserwartung von durchschnittlich nur 17,2 Jahren ( $SD \pm 7,7$ ) [100]. Eine aktuelle Untersuchung der Mortalität von MPS IVA-Patienten über die letzten 10 Jahren in Großbritannien ergab eine durchschnittliche Lebenserwartung von 25,03 Jahren ( $SD \pm 17,43$ ). Dabei stellte bei fast zwei Dritteln der Patienten (63%) respiratorisches Versagen die Haupttodesursache dar. Andere Todesursachen waren Herzversagen (11%), posttraumatisches Organversagen (11%), operationsbedingte Komplikationen (11%) und Myokardinfarkt (4%). Die Daten zeigen einen Anstieg der Lebenserwartung auf 31 Jahre seit dem Jahr 2000, was

möglicher Weise auf Fortschritte in der Spinalchirurgie, insbesondere der Spinalfusion und Dekompressionschirurgie zurückzuführen ist [49].

## Diagnose

Diagnosehinweise ergeben sich aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Röntgenuntersuchung des Skeletts, ophthalmologischen Untersuchungen und der Analyse des Urins auf Glykosaminoglykane [70]. Die Diagnosestellung kann anspruchsvoll sein und erfordert die Übereinstimmung klinischer, radiologischer und laborchemischer Ergebnisse. Aufgrund der großen Schwankungen und Feinheiten radiologischer Befunde wird die Untersuchung mehrerer Körperregionen empfohlen. Das Screening auf GAGs im Urin ist bei MPS IVA-Patienten problematisch, weshalb sich bei klinischem Verdacht eine Messung der GALNS-Enzymaktivität in Leukozyten oder kultivierten dermalen Fibroblasten anschließen sollte. Zusätzlich kann eine molekulare genetische Testung zur Diagnosesicherung bei einigen Patienten eingesetzt werden [78].

Differentialdiagnostisch sind die Mukopolysaccharidose IVB (MPS IVB), andere Mukopolysaccharidosen (z.B. Mukopolysaccharidose I und II), Spondyloepiphyseale Dysplasie (SED) und Morbus Perthes auszuschließen. Falls die krankheitsverursachenden Mutationen in der Familie identifiziert wurden, ist eine pränatale Diagnostik für Risikoschwangere möglich durch DNA-Analyse fetaler Zellen, die entweder durch Amniozentese in der 15.-18. Schwangerschaftswoche oder Chorionzottenbiopsie während der zehnten bis zwölften Schwangerschaftswoche gewonnen werden. Eine genetische Präimplantationsdiagnostik kann ebenfalls eine Option für Familien sein, bei denen die krankheitsverursachenden Mutationen in beiden Eltern identifiziert wurden. Da die Erkrankung autosomal rezessiv vererbt wird, hat bei Konzeption jedes Geschwisterkind eines erkrankten Kindes ein 25%iges Erkrankungsrisiko und ein 50%iges Risiko, asymptomatischer Merkmalsträger zu sein [70].

## Natürlicher Verlauf

Betroffene Kinder zeigen keine besonderen klinischen Zeichen bei Geburt. Die Erkrankung macht sich üblicherweise zwischen einem Alter von ein bis drei Jahren bemerkbar. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 2,1 Jahren. 32% der Patienten zeigen Initialsymptome im 1. Lebensjahr, 40,4% im Alter von 1 bis 3 Jahren, 17,9% zwischen 3 und 5 Jahren und 9,4% in den Jahren danach. 9% der Patienten werden innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert, 34% im Alter von 1 bis 3 Jahren, 33% im Alter von 3 bis 5 Jahren, 16% im Alter von 5 bis 10 Jahren und 8 % danach. Im Schnitt dauert es von Beginn der Symptome bis zur Diagnose ca. 2 Jahre [59] (siehe auch Abbildung 3-1).

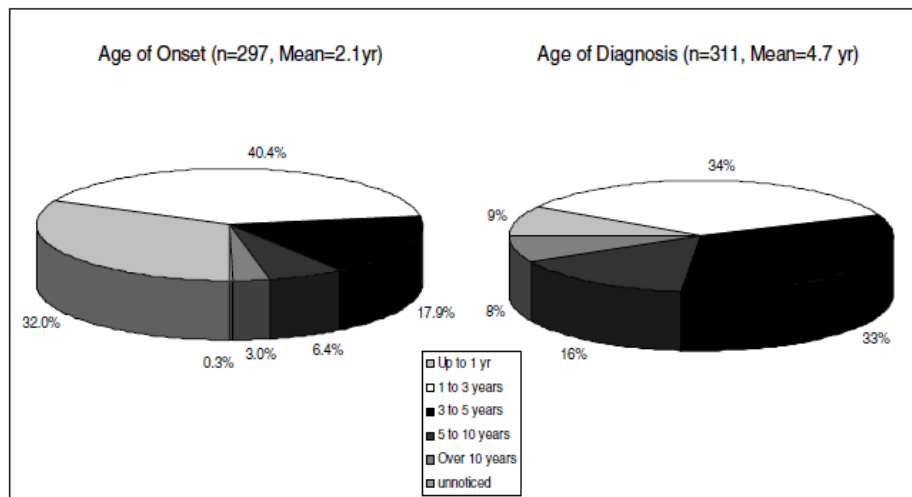


Abbildung 3-1: Lebensalter bei Krankheitsbeginn/bei Diagnosestellung [59]

Die häufigsten Initialsymptome sind Knochendeformitäten (Genu valgum, Kyphoskoliose, Kielbrust), geringe Körpergröße und Gangauffälligkeiten. Das Wachstum reduziert sich bei den meisten Patienten im Alter von 18 Monaten und kommt mit 7-8 Jahren zum Stillstand [59].

### Körperliche Ausdauer

Messungen der Ausdauer sind ein wichtiger Indikator für funktionale Einschränkungen bei Patienten mit progressiven Erkrankungen. Beeinträchtigungen der körperlichen Ausdauer lassen sich im 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) und im 3-Minuten-Treppentests (3-MSCT) quantifizieren [3, 6, 35, 39, 52, 53, 54, 65] und sind nicht nur für MPS Erkrankungen gut belegt. Der 6-MWT und der 3-MSCT zeigen Beeinträchtigungen der MPS-IVA-Patienten über alle Altersgruppen hinweg [35].

Die durchschnittliche Gehstrecke der untersuchten Patienten im 6-MWT beträgt 212,6 m (SD  $\pm$  152,2) und ist signifikant reduziert im Vergleich zur unteren durchschnittlichen Gehstrecke von 470-664 m bei gesunden 4-16-jährigen und 500-580 m bei gesunden Erwachsenen [35]. Eine altersgruppierte Darstellung der Gehstrecke im 6-MWT findet sich in Tabelle 3-3 sowie in Abbildung 3-2.

Tabelle 3-3: Gehstrecken im 6-MWT [35]

6-MWT	0-4 Jahre	5-11 Jahre	12-18 Jahre	> 18 Jahre
Durchschnittliche Strecke in m (SD) bei MPSIV-Patienten	251,6 ( $\pm$ 121,5)	232,5 ( $\pm$ 140,1)	181,2 ( $\pm$ 177,3)	193,1 ( $\pm$ 148,5)
Durchschnittliche Strecke in m (SD) bei Gesunden [101]	470-664 m			500-580 m

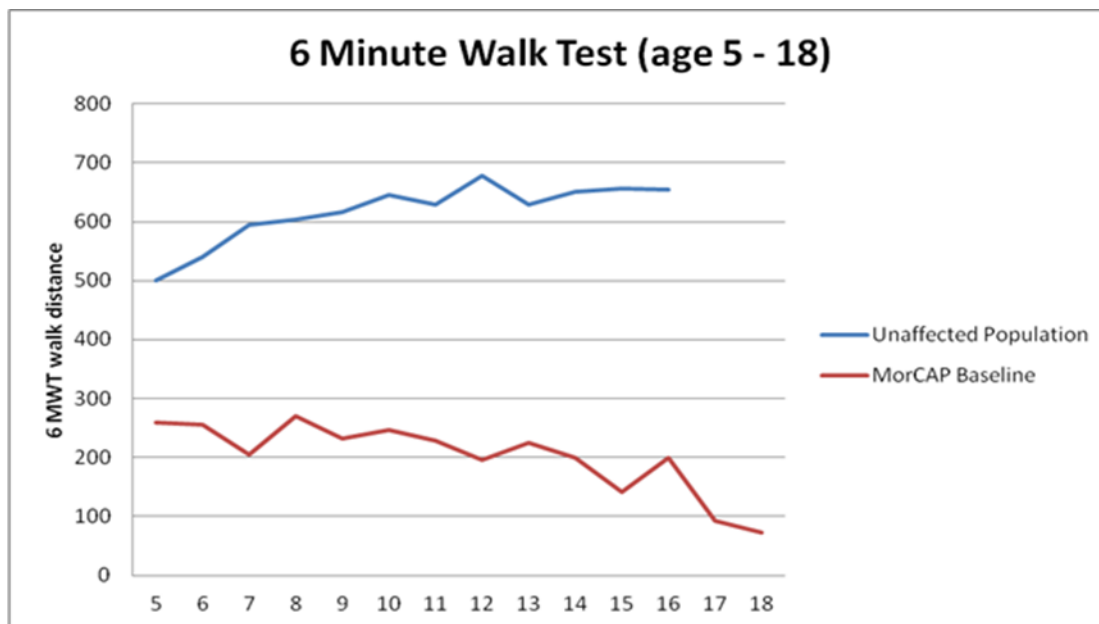


Abbildung 3-2: Ergebnisse des 6-MWT bei unbehandelten Morquio A-Patienten (rot) und gesunden Vergleichspersonen (blau) [35, 101].

Ausdauer tests gelten als bedeutender, klinisch relevanter Indikator funktionaler Einschränkungen bei chronischen Erkrankungen, die durch fortschreitende Behinderung mit Beeinträchtigung des Bewegungsapparates, der Muskulatur und des kardiorespiratorischen Systems charakterisiert sind [35, 52]. Die Ergebnisse der MorCAP (MOR-001) - Studie werden durch Daten eines internationalen Patientenregisters bestätigt, nach dem 46% der Patienten in der Lage sind, 200 m oder weniger zu gehen, 13,2% zwischen 200 und 400 m, 14,1% zwischen 400 und 800 m, und nur 10% mehr als 800 m. Nahezu 20% (19%) der Patienten benötigen eine Gehhilfe, 31,3% benötigen einen Rollstuhl (mittleres Alter bei

Beginn: 14,2±11,1 Jahre) und 1,8% der Patienten sind bettlägerig. Insgesamt berichteten 59,5% der Patienten über einen abnormalen Gang [59].

MPS IVA-Patienten zeigen unabhängig von der Altersgruppe Einschränkungen der Ausdauer im 6-MWT und 3-MSCT. Ca. 40-60% der Patienten sind noch in der Lage, übliche Alltagsaktivitäten selbständig auszuüben. Auch die EMA stuft die funktionale Mobilität als den bedeutendsten Endpunkt bei Patienten mit Muskelatrophie vom Typ Duchenne und Becker ein. Beides sind muskuloskeletale Erkrankungen, die ebenfalls mit schweren Behinderungen einhergehen. Die Funktion bei Alltagsaktivitäten wird als bedeutender sekundärer Endpunkt eingeschätzt [25].

Der 6-MWT wird - entsprechend der ATS Guidelines - zur Überprüfung der Ausdauer bei MPS IVA-Patienten empfohlen [3, 4, 6, 26, 35, 52], um den funktionellen Status des kardiovaskulären, pulmonalen und muskuloskelettalen Systems sowie bestimmter Komponenten des Nervensystems zu evaluieren [52].

Der 3-MSCT ist ein zusätzlicher Indikator für die Leistung des kardiovaskulären, pulmonalen und/oder muskuloskelettalen Systems bei einer Aktivität. Die durchschnittliche Rate von 30,0 Treppen/pro Minute (SD ± 24,0) im 3-MSCT ist bei MPS-IVA-Patienten ebenfalls signifikant reduziert, vergleicht man sie mit der durchschnittlichen Rate von 50 Treppen/pro Minute (SD ± 29,5) bei Patienten mit MPS VI [35].

### **Respiratorische und kardiovaskuläre Manifestationen**

Hinsichtlich der respiratorischen Funktion weisen MPS IVA Patienten ein verringertes Lungenvolumen mit einer durchschnittlichen Sekundenkapazität von 1,2 l (SD ± 0,9) und einem Atemgrenzwert von 34,8 l/min (SD ± 25,5) auf. Die Einschränkung des Atemgrenzwertes zeigt nicht nur ein reduziertes Lungenvolumen an, sondern deutet auch auf Dyspnoe hin. Verschlechterungen der Ausdauer-Messwerte korrelieren mit der respiratorischen Funktion und dem Schweregrad der Erkrankung. Ein signifikanter Teil der Morbidität und Mortalität bei MPS-IVA-Patienten ist auf das respiratorische System zurückzuführen [35]. Die Beteiligung des respiratorischen Systems bedingt die Anfälligkeit der Patienten für ernsthafte Komplikationen [10]. Exzessive Ablagerungen von Keratansulfat führen gemeinsam mit einer Kyphoskoliose und weiteren skelettalen Einschränkungen (pectum carinatum) zu einer fortschreitenden restriktiven und obstruktiven Lungenveränderung. Die Patienten entwickeln eine Atemwegsobstruktion sowie Schlafapnoe und sind anfällig für Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonien [2]. Aktuelle Daten ergeben, dass respiratorisches Versagen bei rund zwei Dritteln der Patienten die Haupttodesursache darstellt [49]. Siehe Abbildung 3-3

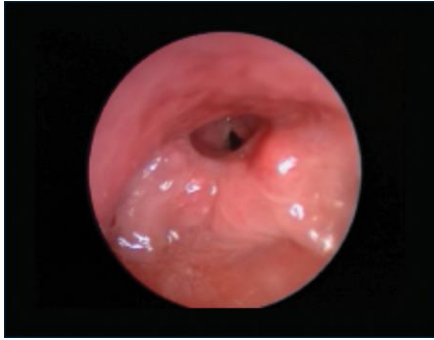


Abbildung 3-3: Verengte Atemwege bei Patienten mit MPS IVA

Kardiovaskuläre Komplikationen sind häufig und können die Herzklappen, Koronararterien und Aorta betreffen. Die exzessive Akkumulation von GAG führt zu einer Verdickung des Gewebes und einer nachfolgenden Klappendysfunktion, Sklerose der Koronararterien und Schwächung der Aortenwand, sodass die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Klappenstenose oder -insuffizienz, ischämischer Herzerkrankung oder Aortenaneurysma entwickeln. Diese Veränderungen sind fortschreitend mit der Folge, dass Patienten im Erwachsenenalter symptomatisch werden [2]. Bei ca. 15% führen kardiovaskuläre Veränderungen zum Tode: Herzversagen ist bei 11% der Patienten Todesursache, Myokardinfarkt bei 4% [49].

### **Mobilität und Lebensqualität**

Analysen der Lebensqualität mittels des EQ-5D-5L-Fragebogens zeigen, dass sowohl bei Kindern als auch erwachsenen Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität am meisten in den Bereichen Mobilität, Selbstversorgung und Alltagsaktivitäten beeinträchtigt war. Aktive und mobile Patienten hatten ein deutlich besseres Ergebnis in Bezug auf die Lebensqualität als weniger mobile Patienten [38].

Einschränkungen in der Mobilität werden durch den Einsatz von Rollstühlen und Gehhilfen in allen Altersgruppen deutlich. Insgesamt benutzen 25% der Kinder und 30% der Erwachsenen Gehhilfen; 44% der Kinder und 85,2% der Erwachsenen benötigen einen Rollstuhl. Der Gebrauch eines Rollstuhls steigt dabei mit zunehmendem Alter: 13% der kindlichen Rollstuhlbenutzer benutzen diesen ständig und 88% nur bei Bedarf; dagegen setzen 39% der erwachsenen Rollstuhlbenutzer diesen ständig ein und 61% nur bei Bedarf [38].

Während die Angaben zur Lebensqualität bei erwachsenen Patienten ohne Rollstuhl relativ hohe Nutzwerte erreichen (0,846), sinken diese signifikant, wenn die Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind (0,057) [38]. Der durchschnittliche Wert für die Lebensqualität bei erwachsenen MPS IVA-Patienten, die den Rollstuhl nur bei Bedarf einsetzen, liegt mit 0,582 noch unter dem Wert von Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung oder nicht-insulinabhängigen Diabetikern (0,64 bzw. 0,67) [96]. Er liegt nur leicht über dem Wert von Patienten mit mittlerer bis schwerer rheumatoider Arthritis (0,489) oder Patienten mit

multipler Sklerose, die Gehhilfen benötigen (0,46) [97, 98]. Der Wert von erwachsenen MPS IVA-Patienten, die ständig auf einen Rollstuhl angewiesen sind, liegt mit 0,057 (siehe Abbildung 3-4) nur wenig über dem Wert von MS-Patienten, die bettlägerig sind oder komplett immobil (0,049) [38, 98]. Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die Lebensqualität bei MPS IVA Patienten stark durch den Erhalt der Mobilität ohne Rollstuhl abhängig ist. Sogar eine geringe Verbesserung der Mobilität (Rollstuhlbenutzung nur bei Bedarf) steigert deutlich die Lebensqualität [38].

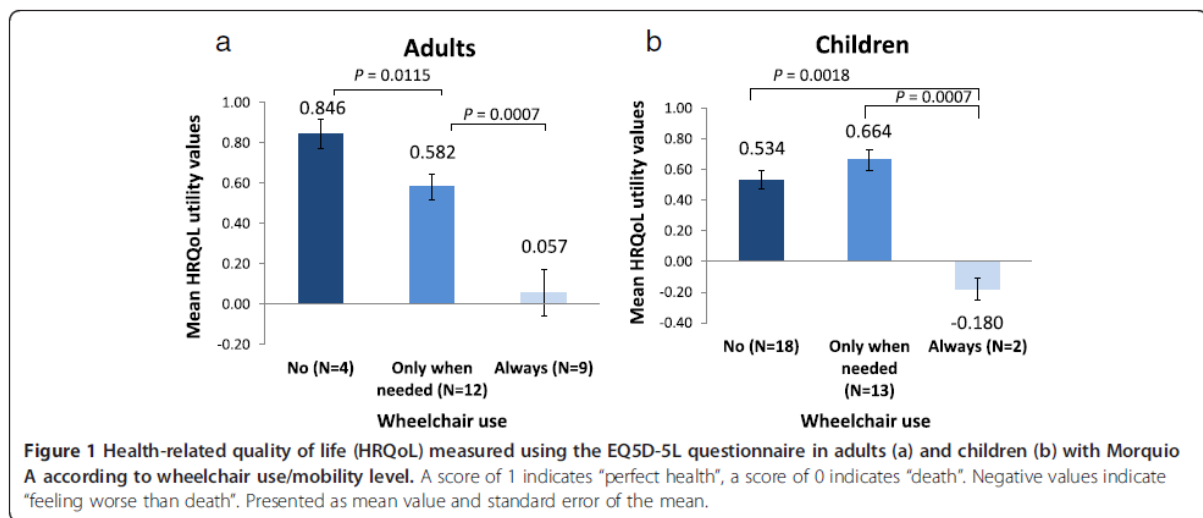


Abbildung 3-4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen und Kindern in Abhängigkeit der Rollstuhlbenutzung [38].

MPS IVA stellt im Vergleich eine Erkrankung mit der niedrigsten Lebensqualität für die betroffenen Patienten dar [45].

Ein weiterer Faktor, der die Lebensqualität beeinflusst, ist der Beschäftigungsstatus. Erwachsene Patienten, die dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen sind, haben ein hohes Risiko, arbeitslos zu werden, was wiederum mit einer geringeren Lebensqualität verbunden ist. Die meisten erwachsenen Patienten, die nicht auf einen Rollstuhl angewiesen sind, sind beschäftigt, etwa die Hälfte der Patienten, die einen Rollstuhl gelegentlich benutzen sind ebenfalls beschäftigt, während unter den Rollstuhlnutzern nur noch etwa ein Viertel der Patienten einer Beschäftigung nachgeht [38]. So zeigt sich in der Untersuchung von Hendriksz et al. 2014, dass die Lebensqualität bei arbeitslosen erwachsenen Patienten im Verhältnis zu beschäftigten Patienten signifikant reduziert ist (0,275 zu 0,640) (siehe Abbildung 3-5).



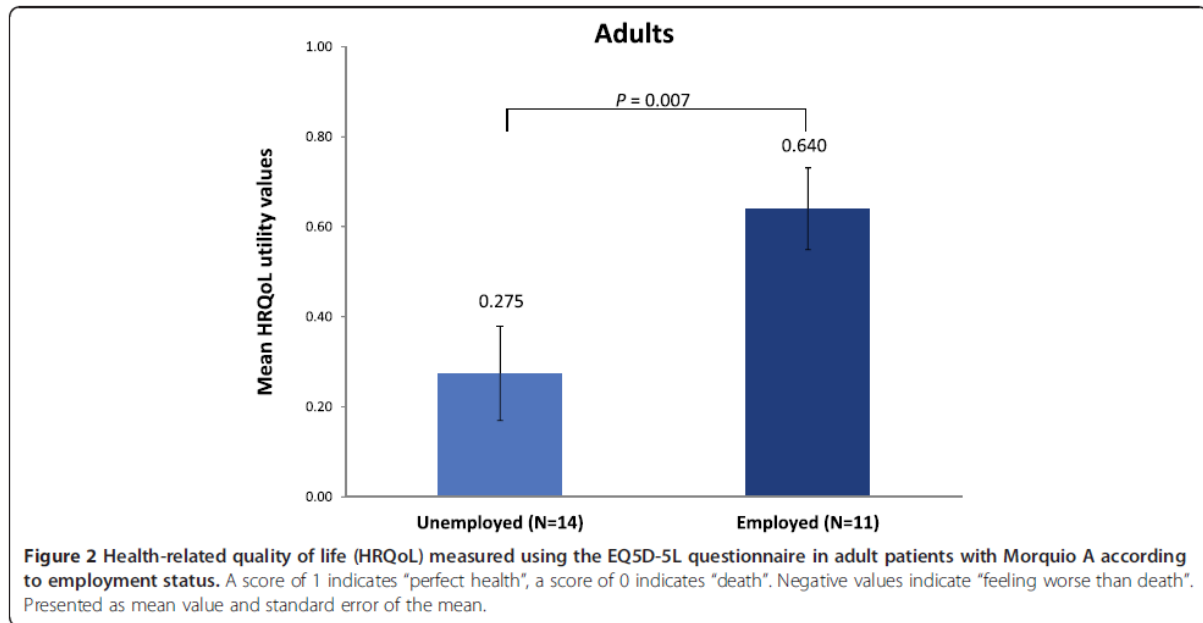


Abbildung 3-5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Abhängigkeit des Beschäftigungsstatus bei Patienten mit MPS IVA [38].

Die klinischen Manifestationen der Erkrankung und die resultierende Mobilitätseinschränkung behindern die Patienten bei Alltagsaktivitäten, zum Beispiel beim Besuch der Schule, der Arbeitsstelle oder sozialen Aktivitäten, und können einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, nahen Verwandten und Pflegepersonen haben. Die Lebensqualität der Patienten wird weiterhin beeinträchtigt durch häufige Infektionen, Seh- oder Hörbehinderungen, häufige Operationen und Schmerzen sowie Fatigue. Weil MPS IVA-Patienten ihre normale Intelligenz beibehalten, sind erwachsene Patienten häufig berufstätig und sozial funktionsfähig, so lange sie körperlich dazu in der Lage sind. Daher beeinflusst eine verringerte körperliche Funktionsfähigkeit bzw. Mobilität nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern bedarf auch eines signifikanten Pflegeaufwandes und belastet die Gesellschaft als Ganzes [38].

Die Belastung der Pflegepersonen steigt mit fortschreitender Erkrankung der Patienten. Erwachsene Patienten, die dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen sind, benötigen signifikant mehr Pflegezeit und Unterstützung bei alltäglichen Aktivitäten verglichen mit Patienten, die einen gewissen Grad an Mobilität und Unabhängigkeit erhalten haben (siehe Abbildung 3-6). Die pflegenden Personen leiden physisch und emotional und ihr Familien- und Sozialleben sowie die finanzielle Situation sind erheblich beeinflusst [38].

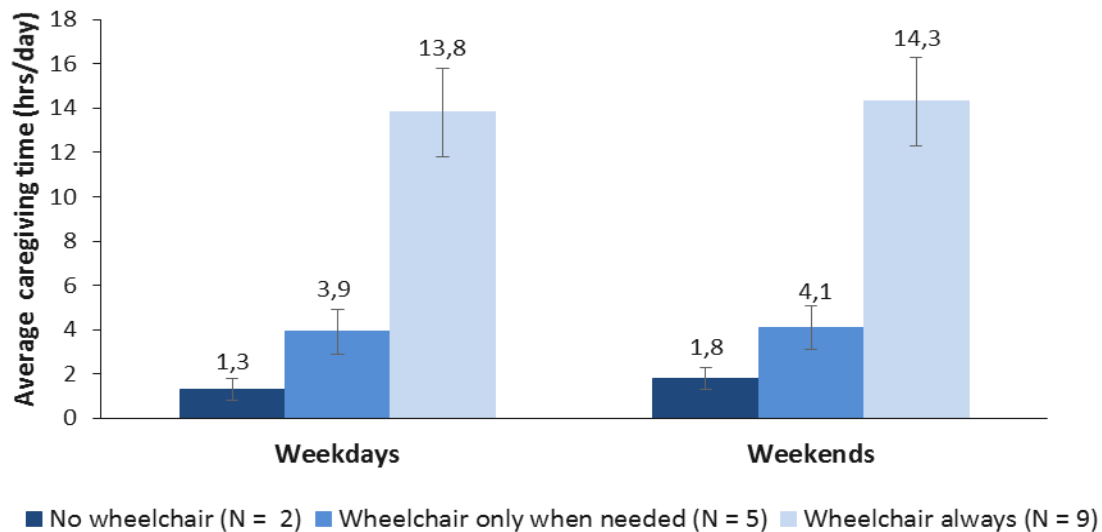


Abbildung 3-6: Einfluss der Rollstuhlnutzung (Mobilitätslevel) auf die durchschnittliche Dauer der Pflegezeit pro Tag an Wochenenden und unter der Woche bei erwachsenen MPSIVA-Patienten.

### Muskuloskelettale Manifestationen

Während des zweiten oder dritten Lebensjahres werden die meisten Patienten aufgrund ungewöhnlicher Skelettmerkmale auffällig. Dies sind Zwergwuchs mit kurzem Rumpf, Hypoplasie des Processus odontoideus, Pectus carinatum (Kielbrust), Kyphose, Skoliose, Genu valgum (X-Beine), Coxa valga (Achsenfehlstellung des Oberschenkelhalses), Aufweitung des unteren Rippenbogens, hypermobile Gelenke und auffälliger Gang mit Sturzneigung. Typische Skelettmanifestationen sind in Abbildung 3-7 dargestellt. Der klinische Verlauf verschlechtert sich mit der Zeit. Patienten mit MPS IVA können klinisch von anderen MPS-Patienten durch den Erhalt der Intelligenz und zusätzlichen Skelettmanifestationen aufgrund einer besonderen spondyloepiphysäre Dysplasie mit ligamentärer Lockerung unterschieden werden [59].

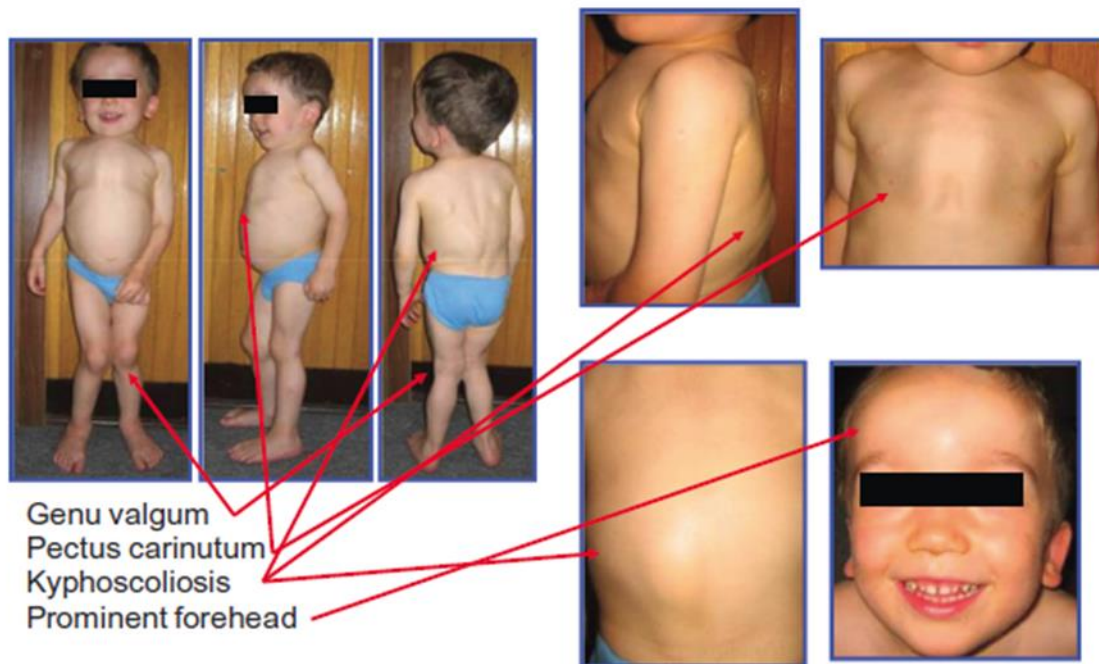


Abbildung 3-7: Typische Skelettmanifestationen eines MPS IV A-Patienten [75]  
 3-jähriger Patient mit typischen Knochendeformitäten: Kleinwuchs, X-Beine, Kielbrust, Kyphoskoliose, prominenter Stirn und abnormem Gangbild.

Die Hypermobilität der Gelenke wird bei zwei Drittel der MPS IVA-Patienten beobachtet und stellt ein besonderes klinisches Merkmal dar, das bei anderen Mukopolysaccharidosen fehlt. Sie entsteht aufgrund metaphysärer Deformierungen, Hypoplasie der Knochen und Abbau des Bindegewebes in Gelenknähe. Besonders betroffen sind die Handgelenke, was zu einem schwachen Griff, fortschreitenden Schwierigkeiten beim Ankleiden, der persönlichen Hygiene und Schreiben führt [59].

Bereits im Alter von 7 Jahren werden im Durchschnitt die ersten chirurgischen Eingriffe notwendig. Diese umfassen Adenektomie, Tonsillektomie und das Einsetzen von Paukenröhrchen. Häufig benötigen die Patienten bereits im Alter von 10 Jahren auch größere operative Eingriffe an Bein, Knie, Hüfte oder Halswirbelsäule [75].

Die Hypoplasie des Processus odontoideus ist die kritischste Skelettveränderung bei Patienten mit MPS IVA. In Kombination mit extraduralen Mukopolysaccharid-Ablagerungen führt sie zu einer Instabilität der Halswirbelsäule und Kompression des zervikalen Rückenmarkes. Die resultierende atlanto-axiale Subluxation und zervikale Myelopathie kann Lähmungen (z.B. Blasenlähmungen) bis hin zum Tod verursachen. Viele der Patienten benötigen daher eine operative Dekompression des Rückenmarks oder Stabilisierung der oberen Wirbelsäule, die in vielen Fällen lebensrettend ist [59]. Die Einführung der operativen Fusion des ersten und zweiten Halswirbels verbessert die Stabilität der Halswirbelsäule und hat möglicherweise

positive Auswirkungen auf die Entwicklung der Lebenserwartung der MPS IVA Patienten [49].

Auch in anderen Bereichen der Wirbelsäule können Kompressionen und Verletzungen des Rückenmarks auftreten [59]. Eine unbehandelte obere Zervikalstenose und -instabilität kann irreversible Schäden am Rückenmark verursachen. Andere signifikante, wenn auch nicht lebensbedrohende Krankheitsmerkmale umfassen Schwerhörigkeit, Sehbehinderungen durch Hornhauttrübung, Zahnfehlstellungen und häufige Karies [2].

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

Um das Spektrum der Symptome genauer erfassen und Aussagen zu körperlicher Ausdauer und respiratorischer Funktion von MPS IVA-Patienten treffen zu können, wurde 2011 eine multizentrische, multinationale prospektive Studie mit 325 MPS IVA-Patienten initiiert [35]. Die Studie umfasste ca. 10% der globalen Patientenpopulation und bietet die umfangreichsten Daten zu Symptomen und Krankheitsverlauf der gesamten MPS IVA -Patientenpopulation. Die Daten aus insgesamt 10 Ländern zeigten, dass mit 79% die Mehrheit der Patienten in den pädiatrischen Bereich (< 18 Jahre) fällt. Mittleres und medianes Alter betragen 14,5 bzw. 11,6 Jahre [35] (siehe Abbildung 3-8).

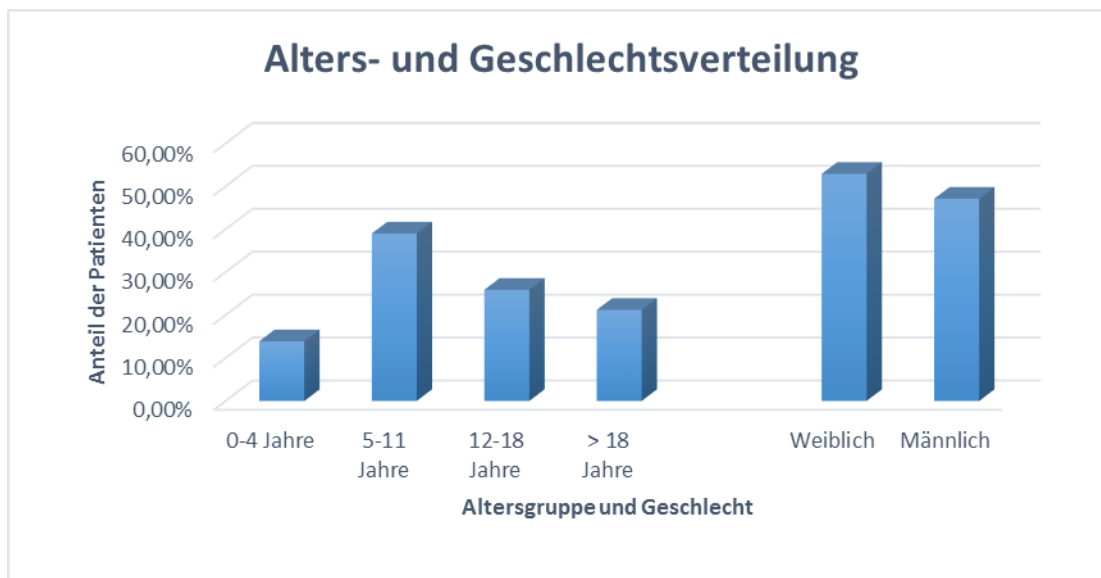


Abbildung 3-8: Alters- und Geschlechtsverteilung der MPS IV A-Patienten [35]

Nach Harmatz et al. 2013

Ähnliche Daten der Altersverteilung ergeben sich aus dem Internationalen Morquio-A-Register [59]; diese sind in Abbildung 3-9 dargestellt.

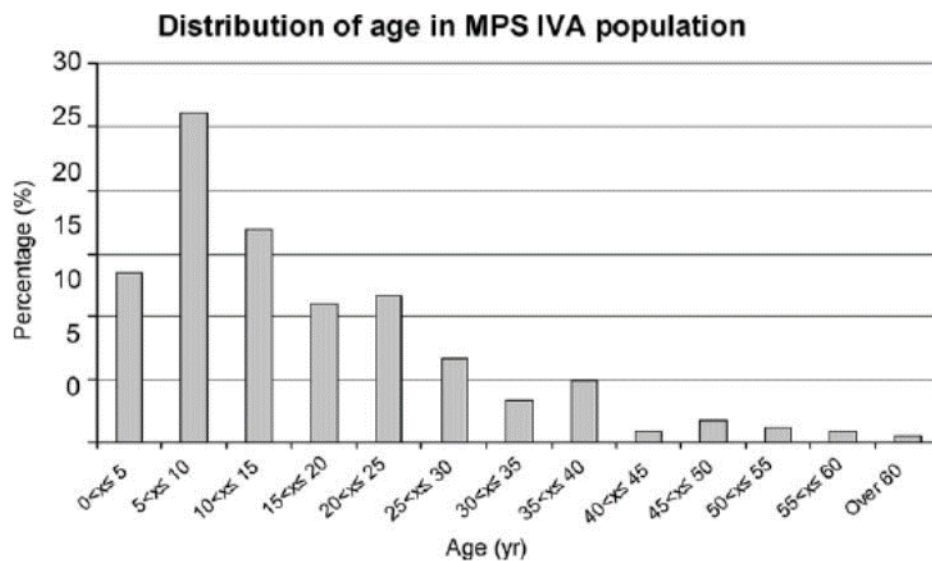


Abbildung 3-9: Altersverteilung der MPS IV A -Population [59]

Die Daten aus MorCAP weisen auf erhebliche Beeinträchtigungen der Patienten in multiplen Bereichen hin, wie zum Beispiel Größenwachstum, Ausdauer und Mobilität, respiratorische Funktion und Alltagsaktivitäten. Da sich die klinischen Beeinträchtigungen mit zunehmendem Alter verschlimmern, geht man von einer Progression der Erkrankung aus.

Die kleine Statur betrifft männliche und weibliche Patienten in gleichem Maß mit einem durchschnittlichen Z-Score von -5,1 (SD  $\pm$  2,85) für das Patientenkollektiv  $\leq$  18 Jahre und -7,59 (SD  $\pm$  3,04) für das Kollektiv  $>$  18 Jahre. Dies lässt darauf schließen, dass das Wachstum bei vielen Patienten in der frühen Kindheit endet oder sich verlangsamt. Die durchschnittliche Körperhöhe beträgt demnach 101,2 cm (SD  $\pm$  15,8), die durchschnittliche Länge 104,2 cm (SD  $\pm$  15,7) [35].

Körpergröße und finale Höhe weisen auf einen Zusammenhang mit dem Schweregrad bei MPS IVA-Patienten hin und sind schwach negativ korreliert mit uKS-Werten (Keratansulfat im Urin) [59]. Die durchschnittliche absolute Körperhöhe der MorCAP-Teilnehmer bei der Ausgangsuntersuchung im Vergleich zu früher bereits veröffentlichten Wachstumskurven für MPS IVA-Patienten [58] und normalen Wachstumskurven sind in Abbildung 3-10 und Abbildung 3-11 dargestellt.

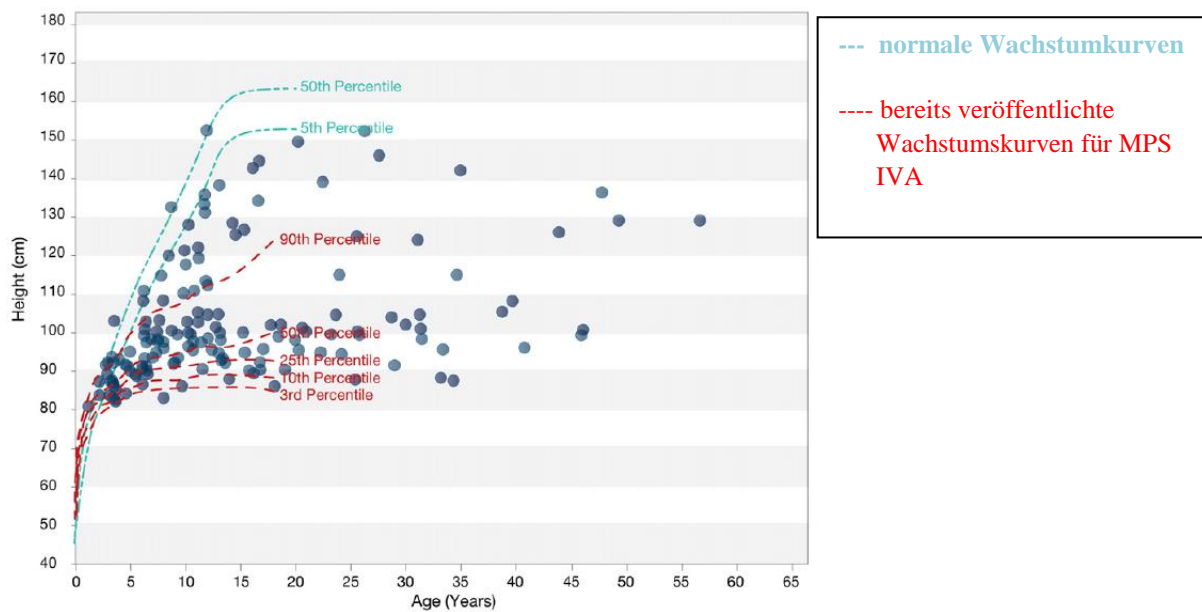


Abbildung 3-10: Wachstumskurven weiblicher Patienten [35]

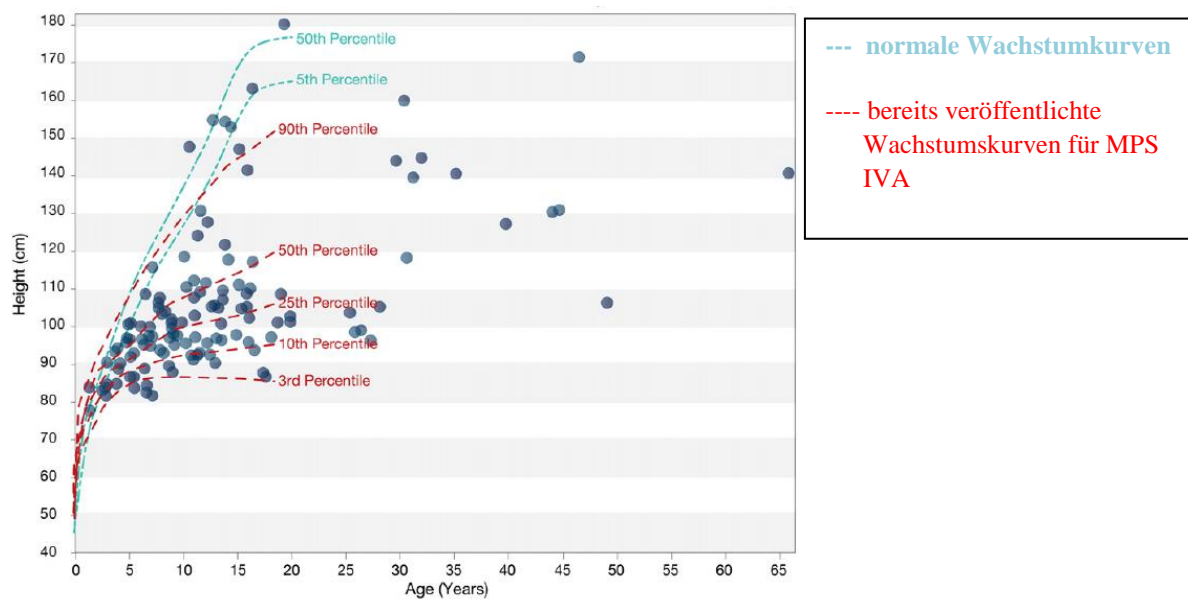


Abbildung 3-11: Wachstumskurven männlicher Patienten [35]

Über 90% der Patienten berichten über Gangstörungen, X-Beine, geringe Körpergröße und/oder kurzen Hals. Andere häufige Auffälligkeiten waren bei über 80% der Patienten Gelenklockerung mit Steifigkeit und/oder Schmerzen, bei 52% bzw. 47% der Patienten Gelenkkontrakturen und Subluxationen. Veränderungen der Wirbelsäule waren häufig, wie zum Beispiel Kyphoskoliose (85%), Dysplasie des Processus odontoideus (65%), lumbale Lordose (56%), Instabilität der Halswirbelsäule (49%) und Erkrankungen der Bandscheiben

(23%). Die Mehrheit der Patienten (71%) berichtete über chirurgische Eingriffe in der Anamnese, beispielsweise den Einsatz eines Paukenröhrchens, Adenektomie, Osteotomie, Wirbelverschmelzung, Rückenmarksdekompression und Tonsillektomie (siehe auch Abbildung 3-12). Über die Hälfte der Patienten berichten über Störungen im Nervensystem, unter anderem zervikale Myelopathie mit zervikalen oder thorakolumbalen Kompressionen [35].

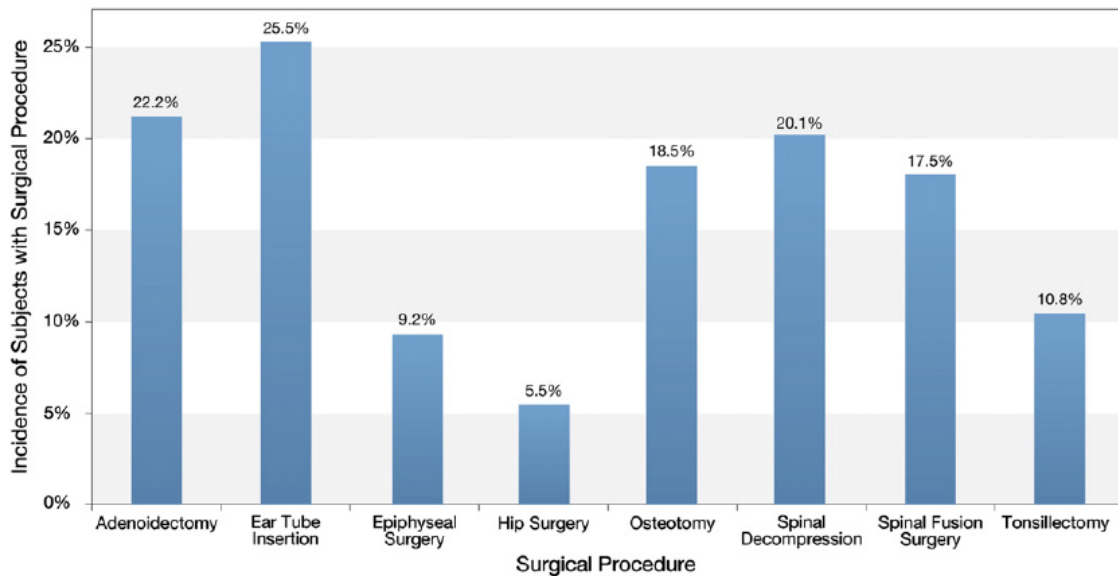


Abbildung 3-12: Häufigkeit ausgewählter chirurgischer Eingriffe [35]

Die Betroffenen berichteten außerdem über häufige Infektionen und Behinderungen des Sehens und Hörens [35].

### Schmerzen

Der Gebrauch von Schmerzmedikation über alle Altersstufen hinweg ist ein Indikator für das Auftreten von Schmerzen bei alltäglichen Aufgaben. 74% der erwachsenen und 64% der kindlichen Patienten leiden an Gelenkschmerzen. Erwachsene Patienten, die nicht auf einen Rollstuhl angewiesen sind, haben weniger ausgeprägte Schmerzen, benötigen weniger häufig Schmerzmedikamente und haben weniger schmerzbetaffene Körperteile als Patienten, die einen Rollstuhl benutzen (siehe auch Tabelle 3-4) [38].

Tabelle 3-4: Anteil der erwachsenen Patienten mit Schmerzen, Schmerzmittelgebrauch und Anzahl der schmerzhaften Körperteile entsprechend der Mobilität/Rollstuhlbenutzung [38]

Rollstuhlbenutzung	nein (N = 4)	Nur Bedarf (N = 14)	bei Immer (N = 9)
<b>Patienten mit Schmerzen (in %)</b>	50	86	44
<b>Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen (in %)</b>	25	43	33
<b>Patienten mit Beeinträchtigungen durch mittelstarke bis starke Schmerzen (in %)</b>	50	50	67
<b>Patienten mit Schmerzmedikation (in %)</b>	50	64	44
<b>Durchschnittliche Anzahl der schmerzhaften Körperteile</b>	0.3	4.2	2.0 (P < 0.001 vs. nur bei Bedarf)

Schmerzstärke und Schmerzbeeinträchtigung evaluiert anhand des Brief Pain Inventory (BPI).

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

Vimizim® ist zugelassen für Patienten aller Altersgruppen mit MPS IVA. MPS IVA ist eine seltene angeborene Stoffwechsel-Erkrankung mit einer weltweit unterschiedlichen Inzidenz von 1:76.000 bis zu 1:640.000 [75]. In Europa geht man von einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 0,6/10.000 Lebendgeburten aus [103]. Die Enzyersatztherapie mit Vimizim® stellt eine neue Therapieoption für MPS IVA-Patienten dar. Die rekombinante humane N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase wirkt dabei in gleicher Weise wie die bei MPS IVA-Patienten fehlende N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase. Die Enzyersatztherapie mit Vimizim® fördert den Abbau von GAGs und verhindert deren Akkumulation im Körper, so dass die Symptome der Erkrankung gelindert werden.



### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Lysosomale Speicherkrankheiten stellen Stoffwechselstörungen dar, die durch einen genetisch bedingten Defekt saurer Hydrolasen hervorgerufen werden. Diese Enzyme sind für die Degradation hochmolekularer Substanzen (Lipide, Proteine, Glykoproteine, Glykosaminoglykane) verantwortlich [8]. Der durch einen oder mehrere Gendefekte hervorgerufene Enzymmangel führt zur Anreicherung der entsprechenden Substrate in den Lysosomen, so dass die Makromoleküle ab einer bestimmten Konzentration unkontrolliert über die Plasmamembran in die extrazelluläre Matrix gelangen und sich im gesamten Organismus anreichern können. Von der reduzierten Enzymaktivität sind meist die Organe wie Leber, Milz, Haut, Knorpel, Knochen, aber auch das Nervensystem betroffen. Der Enzymmangel führt zu erheblichen, multiplen Schädigungen der Organsysteme, häufig verbunden mit einem progressiven Verlauf, der zur Behinderung der Patienten führt. MPS Patienten haben i.A. eine deutlich reduzierte Lebenserwartung. Neben der reduzierten Enzymaktivität können auch fehlende oder defekte Membrantransporter zu einer Anreicherung (Speicherung) von Stoffwechselprodukten in der Zelle führen [43].

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

Zur Behandlung der MPS IVA existiert derzeit keine Therapie, die über die symptomatische Behandlung der Komplikationen hinausgeht [103]. Der therapeutische Bedarf ergibt sich – entsprechend der Zulassung von Vimizim® - insofern für die gesamte Population der betroffenen Patienten. Die Hauptoption in der Behandlung von MPS IVA wird in der krankheitsspezifischen Enzymersatztherapie (EET) gesehen, um den genetisch bedingten Enzymmangel auszugleichen. Dabei wird das rekombinante humane GALNS (rhGALNS) den MPS IVA Patienten infundiert, und so das fehlende Enzym substituiert. Wie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten, die angeborene Stoffwechselstörungen sind, ist es von vorrangiger Bedeutung, die Behandlung insbesondere bei schweren Formen so früh wie möglich zu beginnen [61], noch bevor nicht-reversible klinische Manifestationen der

Erkrankung in Erscheinung treten. [2, 61, 77, 105]. Unabhängig von der Zulassung von Vimizim®, die eine Empfehlung für die frühzeitige Behandlung von Kindern und Jugendlichen vorsieht, umfasst das Studienprogramm von Elosulfase alfa mit der derzeit noch laufenden Studie MOR-007 (siehe Tabelle 3-1) eine pädiatrische Studie, die diese Population besonders adressiert. Zudem werden weitere Patientenpopulationen, die nicht den Einschlusskriterien der pivotalen Studie entsprachen, untersucht (MOR-008, siehe Tabelle 3-1).

Das Konzept der Enzymersatztherapie wurde bereits 1964 als möglicher Therapieansatz zur Behandlung lysosomaler Speichererkrankungen von Christian de Duve beschrieben. Die EET stellt mittlerweile ein weltweit anerkanntes und gängiges kausales Therapieprinzip zur Behandlung von MPS Erkrankungen (Hurler Syndrom (MPS I), Hunter Syndrom (MPS II), Maroteaux-Lamy Syndrom (MPS VI)), sowie anderen lysosomalen Speicherkrankheiten (Morbus Gaucher, Morbus Fabry, Morbus Pompe) dar [1, 48, 71]. Die EET als intravenöse Infusion rekombinanter humaner Enzyme ist für MPS 1: Laronidase (Aldurazyme) [41, 86], MPS II: Idursulfase (Elaprase) [16, 17, 60, 73, 82] sowie MPS VI: Galsulfase (Naglazyme) in Europa, den USA und mehr als 40 Ländern weltweit zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit der zugelassenen EETs in den drei MPS - Erkrankungen wurde im Rahmen der klinischen Entwicklungsprogramme und nachfolgender Studien belegt [15, 29, 32, 33, 34, 36, 41, 61, 77, 79, 91, 99]. So konnte jüngst anhand einer 10-Jahres follow-up Studie für MPS VI neben der Verbesserung der patientenrelevanten Morbidität auch der Effekt einer Lebensverlängerung gezeigt werden [104].

Die EET hat bei anderen MPS Erkrankungen substantielle Verbesserungen der krankheitsbezogenen Komorbiditäten bewirkt. Aufgrund der Tatsache, dass die EET nicht die Blut-Hirnschranke überwinden können, sind die Effekte auf MPS Erkrankungen, die mit zerebralen Entwicklungsstörungen verbunden sind, bislang nicht optimal. Dieser Aspekt erscheint für MPS IVA nicht relevant, da hier keine zerebralen Störungen im natürlichen Krankheitsverlauf beobachtet wurden [76].

Für alle MPS-Krankheitsbilder, in denen EETs zugelassen sind, konnten mit der jeweiligen EET signifikante patientenrelevante Verbesserungen erreicht werden [15, 61, 77]. Diese bestehen in der Verbesserung der Funktionen der betroffenen Organsysteme, der Verbesserung der Ausdauer und Mobilität der Patienten sowie der Verbesserung der respiratorischen Situation, die häufig lebensbedrohlich ist. Die Behandlung mit EET führt in der Regel zu einer Reduktion der GAG Spiegel im Urin, so dass ein Nachweis des pathophysiologischen Prinzips der Wirksamkeit gegeben ist.

Zur Behandlung des Morquio-Syndroms bietet die EET erhebliche Chancen, da MPS IVA nicht unmittelbar mit zerebralen Entwicklungsstörungen verbunden ist [2]. In den Studien konnte gezeigt werden, dass die Keratansulfat-Spiegel signifikant auf ein normales Niveau gesenkt werden konnten, so dass positive Effekte auf die Krankheitsprogression zu erwarten sind [103, 105]. Dies zeigt sich insbesondere beim primären Endpunktparameter, dem 6-MWT. Hier konnte in der pivotalen Studie eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo für die wöchentliche Gabe nachgewiesen werden (siehe Abbildung 3-13). Die Ergebnisse

der übrigen erhobenen sekundären und tertiären Endpunkte weisen Trends in die gleiche Richtung einer Verbesserung gegenüber der Behandlung mit Placebo auf.

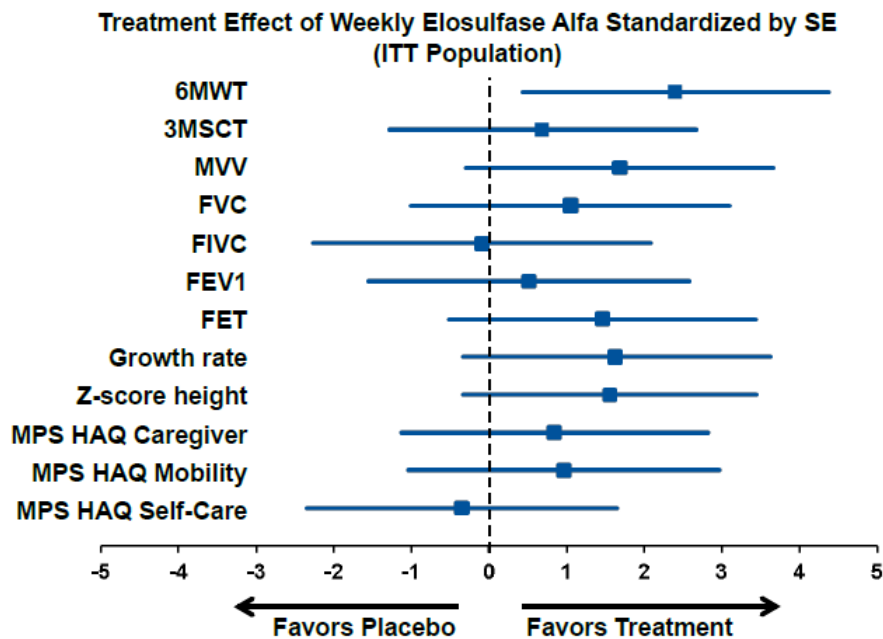


Abbildung 3-13: Zusammenfassung der Effekte von Elosulfase alfa (2.0 mg/kg/Woche) auf definierte Endpunkte (ITT Population MOR-004) [102].

Die EMA weist besonders darauf hin, dass in den länger laufenden Studien (MOR-005) ein numerischer Trend zu weniger Operationen und zu einem geringeren Behinderungsgrad – gemessen an der Anzahl Patienten, die auf einen Rollstuhl angewiesen ist – vorzuliegen scheint [103].

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) stellt einen potenziellen Therapieansatz zur Behandlung von Mukopolysaccharidosen dar, bei dem versucht wird, den vorliegenden Enzymdefekt auszugleichen, indem Stammzellen transplantiert werden, die in der Lage sind, die fehlenden Enzyme zu produzieren [89, 90]. Die HSCT ist mit erheblichen Risiken hinsichtlich Mortalität und Morbidität für die Patienten verbunden. Es konnte gezeigt werden, dass bei einzelnen MPS-Erkrankungen – jedoch nicht bei MPS IVA - der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst, die Lebenserwartung gesteigert und systemische Komplikationen verbessert werden [86, 88]. Jedoch hängt der Nutzen der Therapie ab vom MPS-Typ, dem Schweregrad, dem Alter der Patienten, und ob neurologische Komplikationen vorliegen [29, 77, 80, 81, 84, 87, 92]. Die Hauptindikation für HSCT besteht daher heute in der Behandlung der schweren Form von MPS I, sofern die Patienten frühzeitig im Alter von unter 2 Jahren behandelt werden [85, 87, 90]. Für MPS II und MPS VI fallen die Ergebnisse der HSCT weniger positiv aus, so dass für diese Indikationen keine Empfehlung zur Anwendung der HSCT vorliegt [30, 77, 82, 86, 90]. Gleiches gilt für MPS IVA [75].

Die EET stellt demgegenüber für die Behandlung von MPS IVA die einzige wirksame und sichere therapeutische Option dar, die durch ein umfangreiches klinisches Entwicklungsprogramm belegt ist [2, 11, 12, 13, 76, 103, 105].

## Behandlungsoptionen

Derzeit sind keine Arzneimittel zur Prävention oder Behandlung von MPS IVA zugelassen oder verfügbar [2, 105]. Unterstützende Maßnahmen, im Sinne von „best supportive care“ dienen dem Management der klinischen Manifestationen der Erkrankung. Als Arzneimittel werden nicht steroidale antiinflammatorische Wirksubstanzen (NSAIDs) zur Schmerzbehandlung, Antibiotika zur Behandlung von Atemwegsinfektionen und die Sauerstofftherapie zur Behandlung von Atemnot und Schlafapnoe eingesetzt [59].

Bei Patienten mit MPS IVA sind aufgrund der Fehlbildung des Skeletts und der Schwächung der Gelenke und des Bindegewebes häufig chirurgische Interventionen unumgänglich [35, 59]. Erste Operationen (Adenektomie, Tonsillektomie, Myringotomie (Trommelfellinzision) werden bereits im durchschnittlichen Alter von 7 Jahren notwendig [75]. Operationen an den Extremitäten, den Knien, Hüften oder der Wirbelsäule werden häufig bereits im Alter von 10 Jahren erforderlich. Etwa die Hälfte der Patienten im jugendlichen Alter ist auf einen Rollstuhl angewiesen. Die häufig notwendigen Operationen in Verbindung mit der systemischen Grunderkrankung verlangen besondere Aufmerksamkeit und Management bei der Anästhesie und der Beatmung während der Operationen [37].

Tabelle 3-5: Symptombasierte Interventionen für MPS Erkrankungen [77]

Symptome	Management / Behandlung
<b>Verhaltensprobleme (MPS III, MPS II)</b>	Medikation, Schaffung einer sicheren Umgebung, Beachtung von Hör- und Schlafproblemen
<b>Knochen</b>	Chirurgische Maßnahmen zur Korrektur und Stabilisierung von Rückenmarkdeformationen, Hüft dysplasien, Genu valgum
<b>Herzklappenfehler</b>	Herzklappenersatz, Herzkatherterbehandlung
<b>Carpaltunnelsyndrom</b>	Neurochirurgische Behandlung
<b>Hornhauttrübung</b>	Hornhautersatz, korrigierende Linsen
<b>Schwerhörigkeit / Taubheit</b>	Hörhilfen, Myringotomie mit Einlage von Paukenröhrchen
<b>Zahnprobleme</b>	Antibiotika und Analgetika; Zahnfleischmassage
<b>Endokrine Funktion</b>	Wachstumshormone (Wirksamkeit unbestätigt)
<b>Gastrointestinale Probleme</b>	Diät, medikamentöse Therapie mit Loperamide hydrochloride

<b>Gelenke</b>	Physiotherapie, Hydrotherapie, Schienen zur Gelenkstabilisierung und Prävention von Deformationen
<b>Sprachprobleme</b>	Hörhilfen und Logopädie
<b>Lernschwierigkeiten</b>	Standardinterventionen die She- und Hörvermögen sowie Motorik berücksichtigen
<b>Hydrozephalus</b>	Ventriculoperitonealer Shunt
<b>Spinal Kompression</b>	Operative Dekompression
<b>Obstruktive Schlapapnoe Atemwegsobstruktion Respiratorische Probleme</b>	/ Tonsillektomie, Adenoidektomie, CPAP und BIPAP mit Sauerstoffanreicherung, Tracheotomie, Antibiotika, abschwellende Nasentropfen isotonische oder hypertonische Salzlösungen.
<b>Otitis media</b>	Myringotomie mit Einlage von Paukenröhrchen
<b>Hernien</b>	Hernienchirurgie

Neben den in der Tabelle 3-5 dargestellten symptombezogenen Interventionen, die in Zusammenhang mit MPS Erkrankungen auftreten, sind MPS IVA Patienten aufgrund des Zusammenwirkens von respiratorischen, kardialen und muskuloskelettalen Problemen mit zunehmender Krankheitsprogression erheblich in ihrer Ausdauer und Mobilität eingeschränkt. Dies führt dazu, dass ein Großteil der Patienten stark in der Gehfähigkeit und in den alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt ist [35, 38]. In fortgeschrittenem Krankheitsstadium sind die Patienten zunehmend auf externe Hilfe angewiesen.

Alle beschriebenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen dienen dem Management der Erkrankung, ohne kausalen Einfluss auf die Krankheitsprogression.

Elosulfase alfa stellt die erste kausale Therapie zur Behandlung von MPS IVA dar. Die Enzymersatztherapie ist ein etabliertes Therapieprinzip, das bereits für die Behandlung von anderen MPS Erkrankungen als Standardtherapie zugelassen und eingeführt ist. Die für Elosulfase alfa nachgewiesenen signifikanten Effekte hinsichtlich der Verbesserung der Ausdauer und der Mobilität zeigen für die gesamte Population der MPS IVA Patienten positive Therapieeffekte, die über die Zeit der Behandlung anhalten [103, 105]. Gegenüber der Alternative, die betroffenen Patienten nicht bzw. nur supportiv zu behandeln, resultieren beträchtliche patientenrelevante Vorteile. Der therapeutische Bedarf umfasst daher die vollständige Population der Patienten mit MPS IVA entsprechend der europäischen Zulassung. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Differenzierung der Patientenpopulation nach Alter, Geschlecht, Rasse oder anderen Merkmalen möglich oder sinnvoll wäre [103]. Eine frühzeitige Behandlung der Patienten erscheint aufgrund des progressiven Verlaufs im Hinblick auf die Vermeidung nicht-reversibler Organschädigungen sinnvoll und notwendig [61, 105].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

“Vimizim ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert” [105].

MPS IVA zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen („ultra orphan diseases“). Die Prävalenz wird laut orpha.net auf 0,4 / 100.000 Geburten in Europa geschätzt, wobei hier Patienten mit MPS IVB mit eingeschlossen sind [106].

Tatsächlich variieren Inzidenz und Prävalenz stark zwischen einzelnen Regionen, wobei die Prävalenz vermutlich etwas geringer liegt als die Inzidenz, da Patienten mit Morquio A-Syndrom eine relativ niedrige Lebenserwartung zwischen 20 und 30 Jahren aufweisen. Der Anteil der Patienten, die das 60-ste oder 70-ste Lebensjahr erreichen, liegt unter 5%. Informationen zur Inzidenz und Prävalenz sind international in einigen Ländern bzw. Regionen erhoben worden. Daraus ergibt sich ein heterogenes Bild mit unterschiedlichen Inzidenzen dieser seltenen Erkrankung, die je nach Region deutlich voneinander abweichen:

Tabelle 3-6: Inzidenz von MPS IVA nach Ländern / Regionen

Land / Region	Geschätzte Inzidenz per 100.000 Lebendgeburten	Quelle
<b>Australien</b>	0.59	<a href="http://www.mpssociety.org.au/mps-iv">http://www.mpssociety.org.au/mps-iv</a> [107] Poupetová 2010 [69] Nelson 2003 [62]
<b>West Australien</b>	0.16	
<b>Canada (British Columbia)</b>	0.48	Applegarth 2000 [5], Lowry 1990 [83]
<b>Tschechische Republik</b>	0.71	Poupetová 2010 [69], (0.73 Krabbi [46])
<b>Dänemark</b>	0.48	Malm et al. 2008 [51]
<b>Deutschland</b>	0.38	Bähner 2005 [7]

Land / Region	Geschätzte Inzidenz per 100.000 Lebendgeburten	Quelle
<b>Estland</b>	0	Krabbi et al. 2012 [46]
<b>Griechenland<sup>(a)</sup></b>	< 0.01 <sup>a</sup>	Michelakakis 1995 [47]
<b>Großbritannien West Midlands</b>	0,21	Burton 2005 [93]; Sanderson 2006 [72, 94]
<b>Niederlande</b>	0.22 – 0.36	Poorthuis 1999 [68], Poupetová 2010 [69]
<b>Nord Irland</b>	1.32	Nelson 1997 [63], (1.30 Krabbi [46])
<b>Norwegen</b>	0.76	Malm et al. 2008 [51]
<b>Portugal</b>	0.22 – 0.6	Pinto 2004 [67]; Poupetová 2010 [69]
<b>Saudi Arabien Östliche Provinz</b>	1 – 2.5 3,62	Ozand 1990 [66] Moammar 2010 [56]
<b>Schweden</b>	0.07	Malm et al. 2008 [51]
<b>Taiwan</b>	0.33	Lin 2009 [50]
<b>Tunesien</b>	2.8	Ben Turkia H et al. 2009 [9]
<b>Vereinigte Arabische Emirate</b>	1.4	Al-Jasmi 2013 [95]
<b>Vereinigte Staaten</b>	0.33 – 0.5	<a href="http://mpssociety.org/mps/mps-iv-morquio/">http://mpssociety.org/mps/mps-iv-morquio/</a> [18]

<sup>a</sup> basiert auf der Identifikation eines Patienten in Griechenland mit einer geschätzten Population von 10.3 Mio. Einwohnern 1995.

Die Inzidenzraten liegen zwischen 1:75.000 in Nordirland und 1:450.000 in Portugal, für West Australien wird eine Inzidenz von 1:640.000 berichtet. Die Prävalenz in den Vereinigten Staaten liegt bei gleichen Anteilen von Männern und Frauen zwischen 1:200.000 – 1:300.000 Lebendgeburten. In Deutschland wird von einer kumulativen Inzidenz von 1:260.000 Geburten ausgegangen [7]. Abgesehen von der Erhebung aus dem Jahr 1995 liegen derzeit keine aktuellen Daten zu Einschätzung der Inzidenz oder Prävalenz von MPS IVA in Deutschland vor.

Die Geburtenprävalenz wird häufig als Schätzung für die Inzidenz seltener Erkrankungen verwendet [106]. In der Literatur haben sich zwei Ansätze zur Schätzung der Inzidenz (bzw. birth prevalence) etabliert, die auf die Anzahl der Diagnosen in einem bestimmten Zeitraum abheben. Eine gängige Vorgehensweise stellt die Methode von Poorthuis 1999 dar [68]. Hier wird die Prävalenz als absolute Anzahl der diagnostizierten Patienten mit MPS IVA in einem bestimmten Zeitraum dividiert durch die absolute Anzahl der Lebendgeburten in demselben Zeitraum. Dieser Zeitraum (Geburtsperiode) wird bestimmt durch das Intervall zwischen dem Geburtsjahr des ältesten diagnostizierten Patienten und dem Geburtsjahr des jüngsten diagnostizierten Patienten [69]. Davon zu unterscheiden ist der Ansatz von Meikle (1999), bei der die Prävalenz kalkuliert worden ist als Zahl der Patienten dividiert durch die absolute Anzahl an Lebendgeburten in der Studienperiode [55]. Insoweit können leichte Differenzen

zwischen den international berichteten Inzidenzen bestehen, die auch auf methodischen Unterschieden beruhen.

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

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

Aus der Neuerkrankungsrate kann die Prävalenz einer seltenen Erkrankung geschätzt werden, sofern die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten der spezifischen Erkrankung bekannt ist. Für MPS IVA gibt es keine deutschen Daten bezogen auf die Lebenserwartung der Patienten. Es liegen allerdings Ergebnisse zur Mortalität von MPS IVA Patienten aus einer aktuellen britischen Studie vor, in der die Mortalität und die Todesursachen von MPS IVA Patienten im Zeitraum zwischen 1975 und 2010 analysiert werden [49]. Hier wird eine durchschnittliche Lebenserwartung von 25,03 +/- 17,43 Jahren berichtet. Aufgrund der Altersverteilung der Patienten sowohl in dem MPS IVA Register als auch in der MorCAP Studie erscheint die Annahme einer durchschnittlichen Lebenserwartung zwischen 20 und 30 Jahren als gerechtfertigt und deckt sich mit Angaben aus der Literatur, auch wenn über ein durchschnittliches Sterbealter in Taiwan von 17,2 +/- 7,7 Jahren berichtet wird [100].

In der aktuellen britischen Studie stellte Lungenversagen die Haupttodesursache in ca. 63% der Patienten dar, andere Todesursachen waren Herzversagen (11%), post-traumatisches Organversagen (11%), Komplikationen nach Operationen (11%) und Myokardinfarkt (4%) [49]. Die Lebenserwartung scheint nach den Ergebnissen dieser Studie leicht anzusteigen, wobei dieser Anstieg vermutlich auf das verbesserten Management der Erkrankung im Rahmen von prophylaktischen Operationen zurückzuführen ist [49].

Tabelle 3-7: Inzidenz von MPS IVA in Deutschland [7]

	Zahl der Geburten 2012	Inzidenzrate / 100.000	Anzahl Neuerkrankungen / Jahr



Inzidenz	673.544	0,38	2,56
----------	---------	------	------

Die Geburtenrate in Deutschland hat in den letzten Jahren leicht abgenommen. Daher liegt die Anzahl der Geburten in Deutschland im Jahr 2012 mit 673.544 niedriger als die durchschnittliche Anzahl der Geburten in den Jahren zwischen 1996 und 2012, die 717.778 beträgt [64]. Bei konstanter Inzidenzrate und konstanter Lebenserwartung sollte die absolute Zahl der Patienten über die Zeit leicht abnehmen, da die Geburtenzahl in Deutschland tendenziell sinkt. Genaue Werte zur Lebenserwartung von MPS IVA Patienten liegen nur aus der britischen Studie von Lavery 2014 sowie aus einer Studie aus Taiwan vor. Während in Taiwan die Lebenserwartung bei 17,2 Jahren liegt [100], wird in Großbritannien eine Lebenserwartung von durchschnittlich 25,03 Jahren festgestellt. In den letzten 10 Jahren scheint sich die Lebenserwartung der Patienten mit MPS IVA in Großbritannien tendenziell nach oben entwickelt zu haben [49]. Da für Deutschland keine expliziten Daten vorliegen, wird im Folgenden für die Schätzung der Prävalenz ein Wert von 25,03 als durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit MPS IVA angenommen.

Die bedeutet, dass bei durchschnittlich 717.778 Geburten pro Jahr seit 1996 bis 2012 mit einer Prävalenz von 68 Patienten in Deutschland gerechnet werden kann. Um der Unsicherheit in der Schätzung gerecht zu werden, wird im Folgenden für die Mortalität eine spanne von +/- 10% angenommen [42]. Die Zahl der Patienten in Deutschland mit MPS IVA wird somit zwischen 61 und 75 angenommen (siehe Tabelle 3-7). Aktuelle Informationen zur tatsächlichen Anzahl an MPS IVA Patienten in Deutschland liegen nicht vor.

Tabelle 3-8: Prävalenz von MPS IVA in Deutschland [7, 49]

	Durchschnitte Anzahl Geburten 1996-2012	Inzidenzrate / 100.000	Lebenserwartung 25,03 (+/- 10%) Jahre
Prävalenz	717.778	0,38	61 / 68 / 75

### Alter

MPS IVA Patienten sind meist jüngeren Alters. Die Patienten erscheinen bei Geburt normal, erste Krankheitsanzeichen treten in einem durchschnittlichen Alter von 2,1 Jahren auf, die Diagnose wird relativ spät im Alter von 4,7 Jahren gestellt [59].

Im Morquio A - Register aus dem Jahr 2006 liegen Informationen zu 326 Patienten aus 42 Ländern vor, die etwa 10% der weltweiten Morquio A - Population darstellen. Das

Durchschnittsalter der Patienten im Morquio A-Register beträgt 14,9 Jahre bei Männern und 19,1 Jahre bei Frauen, mit einer Spannweite von 1 – 73 Jahren. 64% der Patienten sind unter 18 Jahren (siehe Abbildung 3-9). Nur ein geringer Anteil der in das Register eingeschlossenen Patienten wird älter als 40 Jahre.

In mehr als 70% der Fälle manifestiert sich MPS IVA klinisch bereits in einem Alter von unter 3 Jahren. Patienten, bei denen MPS IVA in einem späteren Alter auftritt, haben tendenziell eine höhere Lebenserwartung. Bei ca. 50% der Patienten werden bereits in einem Alter unter 10 Jahren erste Operationen notwendig. Ca. 1/3 der Patienten benötigt bereits in jungem Alter einen Rollstuhl [59].

Ein vergleichbares Bild ergibt sich aus den Daten, die im Rahmen der MorCAP Studie erhoben worden sind. In die Studie sind 325 Patienten mit MPS IVA eingeschlossen, bei denen das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn 14,5 Jahre (Median 11,6; Min 1,1 und Max 65,6 Jahre) betrug. Der Anteil der Patienten unter oder gleich 18 Jahren liegt hier bei 79%. [35]. Die MorCAP Studie zeigt, dass MPS IVA Patienten von multiplen Organschädigungen betroffen sind, die mit höherem Alter zunehmen. Betroffene Patienten sind kleinwüchsig, weisen eine reduzierte Ausdauer und Mobilität mit verminderter respiratorischer Funktion auf, so dass deren Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist. Nahezu 50% der Patienten in der MorCAP Studie nutzen einen Rollstuhl, davon wiederum 27% dauerhaft. Ein Großteil der Patienten berichtet über Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens, so dass sie auf fremde Hilfe angewiesen sind [35].

In der pivotalen Studie MOR-004 waren Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 13,1 im Verumarm und 15,0 Jahren im Placeboarm eingeschlossen. Die Patienten waren mindestens 5 Jahre alt, der älteste Patient hatte ein Alter von 49 Jahren [40].

## **Geschlecht**

Als autosomal - rezessiv vererbte Erkrankung wird bei MPS IVA von einer gleichen Verteilung zwischen Männern und Frauen ausgegangen. Das internationale Morquio A-Register zeigt eine in etwa gleiche Verteilung zwischen dem Frauen und Männern, die älter als 18 Jahre sind. Bei den jüngeren Patienten unter 18 Jahren finden sich hingegen signifikant mehr männliche als weibliche Patienten: eine Beobachtung, die derzeit klinisch nicht erklärt werden kann, und möglicher Weise vom Studiendesign mit bestimmt ist [59]. In der Studie von Lavery 2014 konnte gezeigt werden, dass Frauen mit MPS IVA ab einem Alter von 10 Jahren eine etwas höhere Lebenserwartung aufweisen als Männer, obwohl sich aus den vorliegenden Beobachtungsstudien und klinischen Studien bislang keine Hinweise auf unterschiedliche Verlaufsformen zwischen Frauen und Männern ergeben.

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

Die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte der MOR-004 hat ebenfalls keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Population ergeben (siehe Modul 4).

## Rasse

Regional gibt es Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz von MPS IVA Patienten (s. Tabelle 3-6: Inzidenz von MPS IVA nach Ländern / Regionen Tabelle 3-6). In der Studie MOR-004 ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen feststellen.

Das CHMP kommt zu dem Schluss, dass keine speziellen Populationen nach Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Rasse bezogen auf die Clearance von Elosulfase alfa unterschieden werden können [103].

*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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz von MPS IVA in Deutschland unterliegen aufgrund der vorliegenden Daten einer gewissen Unsicherheit. Da keine neueren Erhebungen vorliegen, werden die Informationen zur kumulativen Inzidenz aus der Veröffentlichung von Bähler et al. 2005 auf die aktuelle Anzahl der Geburten übertragen. Auch liegen keine spezifischen Informationen zur Mortalität von MPS IVA Patienten in Deutschland vor. Aus diesem Grund wird die Inzidenzrate in den nächsten Jahren als konstant angenommen, die Geburtenzahl wird der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes entnommen [31]:

Tabelle 3-9: Inzidenz von MPS IVA in den nächsten 5 Jahren (inkl. Schätzung für 2013, 2014)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Geburten in 1000	687	692	698	704	708	712	714
Inzidenz (0,38)	2,61	2,63	2,65	2,68	2,69	2,70	2,71

Prävalenz	59 / 65 / 72	59 / 66 / 72	60 / 66 / 73	60 / 67 / 74	61 / 67 / 74	61 / 68 / 74	61 / 68 / 75
-----------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Quelle: Statistische Bundesamt Variante 3W1 NBB [31]

In Abhängigkeit der Anzahl der Geburten in Deutschland kann mit einem leichten Anstieg der Inzidenz der MPS IVA Patienten in den nächsten Jahren gerechnet werden (siehe Tabelle 3-9).

Hinsichtlich der Prävalenz sind keine exakten Angaben verfügbar. Verbesserte supportive Maßnahmen in der Behandlung der MPS IVA Patienten aufgrund von Fortschritten bei prophylaktischen chirurgischen Interventionen sowie dem Management von respiratorischen und kardiologischen Problemen könnten sich bereits in der Vergangenheit positiv auf die Lebenserwartung der Patienten ausgewirkt haben. Zugleich wird aufgrund der Studienergebnisse zur EET erwartet, dass sich zukünftig Verbesserungen bei Ausdauer und Mobilität ergeben. Ein Einfluss der Behandlung der Patienten mit Elosulfase alfa auf die Entwicklung der Mortalität innerhalb der nächsten 5 Jahre kann nicht prognostiziert werden.

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

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10. 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](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 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Elosulfase alfa	68 (61 – 75)	GKV Anteil an der deutschen Bevölkerung (31.12.2012: 86,48 %) 59 (53 - 65)

Entsprechend der Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit beträgt der Anteil der GKV Versicherten an der Bevölkerung 86,48%. Dabei wird der Bevölkerungsstand vom 31.12.2012 mit 80,524 Mio. Einwohnern angenommen [64]. Die Zahl der in der GKV versicherten Personen lag 2011/2012 bei 69,637 Mio. Versicherten. Diese Zahl gilt unter der Annahme, dass Patienten mit einer genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung gleiche Chancen haben, in der PKV versichert zu werden wie in der GKV. Zur Verteilung der MPS IVA Patienten auf PKV und GKV liegen keine veröffentlichten Daten vor.

Anhand der vorstehend dargestellten Systematik geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass die Prävalenz der Patienten mit MPS IVA bundesweit 68 Patienten beträgt. Dies basiert auf einer angenommenen Inzidenz von 0,38, einer durchschnittlichen Geburtenzahl zwischen 1996 und 2012 von 717.778 und einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 25,03 Jahren. Die Anzahl an GKV Patienten beträgt dann 59 bei einem Anteil von 86,48% GKV Patienten an allen MPS IVA Patienten. Die Lebenserwartung, ebenso wie die Inzidenz, hat einen erheblichen Einfluss auf die Berechnung der Prävalenz. Wird die Lebenserwartung der Patienten entsprechend der Erfahrungen aus Taiwan mit 17,2 Jahre angenommen, sinkt die Anzahl der MPS IVA Patienten in der GKV auf 41. Bei einer angenommenen Lebenserwartung von 31 Jahren, würde die Zahl der MPS IVA Patienten in der GKV bereits auf 74 steigen.

Für die weiteren Berechnungen wird von einer Prävalenz von 59 GKV Patienten ausgegangen.

MPS IVA lässt sich nicht über einen eigenen ICD10 Schlüssel kodieren, so dass aus den vorliegenden Versorgungsdaten - beispielsweise des Bundesversicherungsamtes im Rahmen der Erhebungen zum Risikostrukturausgleich - keine Informationen über die tatsächliche Anzahl der Patienten in der GKV generiert werden können.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Für Deutschland wird eine kumulative Inzidenzrate von 0,38 für MPS IVA angenommen (Bähner). Dies entspricht internationalen Vergleichen und Einschätzungen, die von 1:250.000 Patienten weltweit ausgehen [18].

Sowohl Geburtenrate, Inzidenz als auch Mortalität von MPS IVA Patienten sind mit Unsicherheiten behaftet, da die verfügbaren Daten sich entweder auf ältere Zeiträume beziehen oder aber gar nicht vorliegen, so dass auf Schätzungen aus anderen Ländern zurückgegriffen werden muss. Nicht nur die Zahl der Geburten variiert über die Jahre in Deutschland, sondern es steht zu erwarten, dass sich auch die diagnostischen Methoden und die medizinische Versorgung über die Zeit verbessert haben. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird in den folgenden Darstellungen von einer Spannweite ausgegangen, die +/- 10% beträgt, da eine genaue Abschätzung der Prävalenz aktuell nicht möglich erscheint. Dies bedeutet, dass ausgehend von einer geschätzten Anzahl von 59 GKV Patienten (68 Patienten bundesweit) mit einer Spannweite zwischen 53 und 65 GKV Patienten kalkuliert wird, um diese Unsicherheiten zum Ausdruck zu bringen [42].

Tabelle 3-11: Prävalenz MPS IVA in Deutschland: GKV

	<b>Berechnung / Marktforschung</b>	<b>Wert / Anzahl</b>	<b>Quelle</b>
1	Ø Geburtenzahl in Deutschland (1996 – 2012)	717.778	Statistisches Bundesamt
2	Kumulative Inzidenzrate	0,38	Bähner 2005
3	Lebenserwartung	25,03 Jahre	Lavery 2014
4	Prävalenz MPS IVA 2013	68	
5	GKV Anteil	86,48%	BMG 2012
6	Prävalenz in der GKV	53 - 65	IQWiG [42]

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. 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 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elosulfase alfa	MPS IVA Patienten	beträchtlich	53 - 65

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Darüber hinaus konnte in Bezug auf den primären Endpunkt, den 6-MWT, in der pivotalen Studie MOR-004 eine signifikante und patientenrelevante Verbesserung gegenüber Placebo gezeigt werden, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten darstellt (siehe Modul 4.3).

Bei MPS IVA handelt es sich entsprechend der Definition des G-BA um eine schwere bzw. schwerwiegende Erkrankung, die zu erheblicher körperlicher Beeinträchtigung und Behinderung führt. Eine Abschwächung der krankheitsbedingten schwerwiegenden Symptomatik der MPS IVA (Morquio A-Syndrom) Patienten stellt insofern im Sinne des § 5 Absatz 7 Ziffer 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für diesen Endpunkt dar [27].

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

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

Die Therapie mit Elosulfase alfa behandelt die ursächliche Pathologie der Erkrankung, da die fehlende bzw. defekte Enzymaktivität durch den aktiven Wirkstoff substituiert wird. Die signifikante und therapeutisch relevante Verbesserung im primären Endpunkt der pivotalen Studie (MOR-004), dem 6-MWT, ist gleichzusetzen mit einem beträchtlichen Zusatznutzen, da schwerwiegende Krankheitssymptome gemindert werden. Der 6-MWT ist ein etablierter, patientenrelevanter Test, um Ausdauer und Funktionalität in Patienten mit MPS zu erfassen. Dieser Test war Grundlage der Zulassung für alle Enzymersatztherapien zur Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten, und ist als primärer Endpunkt anderen verfügbaren Parametern vorzuziehen, da mit Hilfe des Gehstests eine Verbesserung des Krankheitszustandes von Patienten mit MPS IVA während einer Studiendauer von unter einem Jahr nachweisbar ist [103]. Die Verbesserung der Gehstrecke stellt einen patientenrelevanten Endpunkt zur Messung der Ausdauer und Mobilität der Patienten dar [26]. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auch entsprechend der Bewertungssystematik des IQWiG (s. Modul 4.3.1.3.2) als beträchtlich zu klassifizieren.

Die Effekte, die in der pivotalen Studie MOR-004 belegt werden können, bleiben über die Zeit erhalten, wie die Extensionsstudie MOR-005 zeigt [12, 13]. Auch alle anderen in der Studie MOR004 erhobenen Endpunkte unterstützen die Ergebnisse des primären Endpunktes, wenn auch – aufgrund der Kürze der Laufzeit der Studie - keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten [103].

Das Sozialgesetzbuch V sieht in § 2a vor, dass den besonderen Belangen behinderter und chronisch kranker Menschen Rechnung zu tragen ist. Medizinische Vorsorgeleistungen nach § 23 SGB V umfassen die Versorgung mit Arzneimitteln, wenn diese notwendig sind, um beispielsweise der Gefährdung der gesundheitlichen Entwicklung eines Kindes entgegenzuwirken, Krankheiten zu verhüten, deren Verschlimmerung zu vermeiden oder Pflegebedürftigkeit zu vermeiden [19]. Das SGB IX regelt die Selbstbestimmung und Teilhabe von Behinderten und von Behinderung bedrohten Menschen. Die Zulassung von Elosulfase alfa als Arzneimittel für seltene Leiden belegt neben der Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit auch den Zusatznutzen zur Behandlung von MPS IVA Patienten. Mit Elosulfase alfa steht erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die eine signifikante therapeutische Verbesserung für die Patienten mit MPS IVA bedeutet. Damit besteht die Möglichkeit, den besonderen Belangen der von Behinderung bedrohten Patienten mit MPS IVA Rechnung zu tragen.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.*



*Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der pharmazeutische Unternehmer hat eine umfassende internationale systematische Recherche zur Prävalenz und Inzidenz von MPS IVA durchgeführt. Für Deutschland wurde nur eine Quelle identifiziert, so dass an dieser Stelle auf eine Darstellung der systematischen Recherche verzichtet wird [110].

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

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

- [1] Alegra T, Vairo F, de Souza MV, Krug B, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology*. 2012; 35 4(suppl):947-954.

- [2] Algahim MF, Almassi GH. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013;9:45-53.
- [3] Hassan J, van der Net J, Helders PJM, Prakken BJ, Takken T. Six-minute walk test in children with chronic conditions. *British Journal of Sports Medicine*. 1. März 2010;44(4):270–4.
- [4] American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- [5] Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996. *PEDIATRICS* 2000; 105, e10: 1-6. <http://pediatrics.aappublications.org/content/105/1/e10.full.html>
- [6] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 1;166(1):111-7.
- [7] Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28(6):1011-7.
- [8] Beck M. Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten. *Deutsches Ärzteblatt*. 2001; 98:A2188-2192.
- [9] Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H, Abdelmoula MS, Ben Chehida A, Chemli J, Monastiri K, Chaabouni M, Sanhagi H, Zouari B, Kaabachi N, Ben Dridi MF. Incidence of mucopolysaccharidoses in Tunisia. *Tuni Med*. 2009 Nov; 87(11):782-5
- [10] Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis* 2013 Mar;36(2):201-10.
- [11] BioMarin Pharmaceutical. A Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. 2013 Aug 2 [cited 2013 Aug 22];[3 screens]. Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01275066?term=BMN+110&rank=2>

- [12] BioMarin Pharmaceutical. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. 2012 Nov 15 [cited 2013 Aug 22];[2 screens]: Available from: URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020198-18-GB>
- [13] BioMarin Pharmaceutical. Long-Term Efficacy and Safety Extension Study of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. September 2012 [cited 2014 Feb 19]: Available from: URL: [http://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=a&flds=b&flds=q&submit\\_fld\\_opt=on&term=mor-005&show\\_flds=Y](http://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=a&flds=b&flds=q&submit_fld_opt=on&term=mor-005&show_flds=Y)
- [14] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010;Teil I Nr. 6:2324-8.
- [15] Ratko TA, Marbella A, Godfrey S, Aronson N. Enzyme-Replacement Therapies for Lysosomal Storage Diseases [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 [zitiert 22. Mai 2014]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK117219/>
- [16] Burrow TA, Leslie ND. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biologics: Targets & Therapy* 2008; 2(2):311-320.
- [17] da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, 1:CD008185. DOI: 10.1002/14651858.CD008185.pub3.
- [18] MPS IV | MPS Society [Internet]. [zitiert 21. Mai 2014]. Verfügbar unter: <http://mpssociety.org/mps/mps-iv-morquio/>
- [19] Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002 Mar; 140(3):321-7.
- [20] Dreher M, Walterspacher S, Sonntag F, Prettin S, Kabitz HJ, Windisch W. Exercise in severe COPD: is walking different from stair-climbing? *Respir Med* 2008 Jun;102(6):912-8.

- [21] du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 May 1;183(9):1231-7.
- [22] Dummer W, Slasor P, Boyd H, Lounsbury D, Glasscock B, Gagnon B. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Clinical Study Report MOR-004, 11 March 2013.
- [23] Dummer W, Slasor P, Boyd H, Lounsbury D, Glasscock B, Gagnon B. A. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). Clinical Study Report MOR-005, 11 March 2013.
- [24] European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome). EMEA/COMP/361236/2009 [online]. 2009 Sep 07 [cited 2013 Oct 01];[5 screens]. Available from: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005877.pdf)
- [25] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Draft. EMA/CHMP/236981/2011 [online]. 2013 Feb 21 [cited 2013 Oct 02];[17 screens]. Available from: URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/03/WC500139508.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500139508.pdf)
- [26] Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM\_NutzenV; Beratungsanforderung 2013-B-093.
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss. Bundesanzeiger AT 24.07.2013 B4, in Kraft getreten am 25. Juli 2013.
- [28] Germain DP, Boucly C, Carlier RY, Caudron E, Charlier P, Colas F, Jabbour F, Martinez V, Mokhtari S, Orlikowski D, Pellegrini N, Perrone C, Prigent H, Rubinsztajn R, Benistan K. *Rev Med Interne*, 2010 Dec;31 Suppl 2:S279-91.

- [29] Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, Azevedo AC, Acosta A, Bonfim C, Lourenço CM, Kim CA, Horovitz D, Bonfim D, Norato D, Marinho D, Palhares D, Santos ES, Ribeiro E, Valadares E, Guarany F, Rosone de Lucca G, Pimentel H, Neves de Souza I, Neto JC, Fraga JC, Goes JE, Vabral JM, Simionato J, Llerena Jr J, Jardim L, Giuliani L, Santana da Silva LC, Santos ML, Moreira MA, Kerstenetzky M, Ribeiro M, Ruas N, Barrios P, Aranda P, Honjo R, Boy R, Costa R, Souza C, Alcantara FF, Avilla SGA, Fagondes S, Martins AM. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology*. 2010, 33(4):589-604.
- [30] Giugliani R, Hartz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007 Aug;120(2):405-18.
- [31] Staat & Gesellschaft - Bevölkerungsvorausberechnung - Varianten der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [zitiert 21. Mai 2014]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/VariantenListe.html>
- [32] Hartz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC et al; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006;148(4):533-9.
- [33] Hartz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC et al.; MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2008 Aug;94(4):469-75.
- [34] Hartz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC et al.; MPS VI Study Group. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005 Jun;115(6):e681-9.
- [35] Hartz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013 May;109(1):54-61.

- [36] Harnatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inher Metab Dis* 2010 Feb;33(1):51-60.
- [37] Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA (including supplemental material S1). *J Inher Metab Dis* 2013 Mar;36(2):309-22.
- [38] Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L, u. a. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:32.
- [39] Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, McDonald CM. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr* 2013 Jul 8;5.
- [40] BioMarin. Clinical Study Report, MOR-004. Kapitel 16.2.4. Demographic data list. 2013.
- [41] Jameson E, Jones S, Wraith JE. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Nov 21; 11:CD009354. doi:10.1002/14651858.CD009354.pub3.
- [42] AstraZeneca. 2011-06-30\_Modul3-A\_Ticagrelor [Internet]. 2011 [zitiert 21. Mai 2014]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3/2011-06-30\\_Modul3-A\\_Ticagrelor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3/2011-06-30_Modul3-A_Ticagrelor.pdf)
- [43] Kircher SG, Bajbouj M, Miebach E, Beck M. Mucopolysaccharidoses – A guide for Physicians and Parents. 1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2007.
- [44] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [Internet]. 2014 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf)
- [45] Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe: a report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *European Health Economics*; 2009. 83 p.

- [46] Krabbi K, Joost K, Zordania R, Talvik I, Rein R, Huijmans JGM, Verheijen FV, Õunap K. The Live-Birth Prevalence of Mucopolysaccharidoses in Estonia. GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS 2012, Volume 16, Number 8:846-849.
- [47] Michelakakis H, Dimitrou E, Tsagaraki S, Giouroukos S, Schulpis K, Bartsocas CS. Lysosomal storage diseases in Greece. Genet Couns. 1995; 6(1):43-7
- [48] Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 12;8(1):160.
- [49] Lavery C, Hendriksz C. Mortality in Patients with Morquio Syndrome A. JIMD Rep. 2014 Apr 10.
- [50] Lin HY, Lin SP, Cuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, Chao MC, Chiu PC, Lin SJ, Tsai LP, Hwu WL, Lin JL. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. Am J Med Genet A. 2009 May; 149A(5):960-4.
- [51] Malm G, Lund AM, Masson JE., Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. Acta Paediatr 2008, 97:1577-81.
- [52] McDonald A, Steiner R, Kuehl K, Turbeville S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr Rehabil Med 2010;3(2):119-27.
- [53] McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. Muscle Nerve. 2013 Sep;48(3):357-68.
- [54] McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E et al.; PTC124-GD-007-DMD Study Group, Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz S. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. Muscle Nerve 2013 Sep;48(3):343-56.
- [55] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. Jama 1999; 281:249-254.
- [56] 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. Ann Saudi Med. 2010 Ju-Aug; 30(4):271-7.
- [57] BioMarin. Module 2.7.3. BMN 110. Clinical Summary of Efficacy.

- [58] Montañó AM, Tomatsu S, Brusius A, Smith M, Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A* 2008 May 15;146A(10):1286-95.
- [59] Montañó AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007 Apr;30(2):165-74.
- [60] Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006 Aug;8(8):465-73.
- [61] Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014; 111:63-72.
- [62] Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*. 2003 Dec 15; 123A(3):310-3.
- [63] Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997 Dec; 101(3):355-8
- [64] Staat & Gesellschaft - Bevölkerung - Bevölkerung - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [zitiert 21. Mai 2014]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/Irbev04.html>
- [65] Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005 Apr;26(8):778-93.
- [66] Ozand PT, Gascon G, al Aqeel A, Roberts G, Dhalla M, Subramanyam SB. Prevalence of different types of lysosomal storage diseases in Saudi Arabia. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13:849–61.
- [67] Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcão A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Miranda MCS. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal *European Journal of Human Genetics* (2004); 12:87-92.
- [68] Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, Niezen-Koning KE, van DiggelenOP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999; 105:151-156



- [69] Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvořáková L, Kožich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis* (2010) 33:387-396.
- [70] Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, u. a., Herausgeber. GeneReviews(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 15. Mai 2014]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>
- [71] Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(3):163-75.
- [72] Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006; 91:896-899.
- [73] Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L et al.; Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2011 Nov 7;6:72.
- [74] Tomatsu S, Montaña AM, Nishioka T, Gutierrez MA, Peña OM, Tranda Firescu GG, Lopez P, Yamaguchi S, Noguchi A, Orii T. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat.* 2005;26:500-12.
- [75] Tomatsu S, Mackenzie W, Theroux M, Mason R, Thacker M, Shaffer T et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res Rep Endocrin Dis* 2012;2:65-77.
- [76] Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2011 Jun;12(6):931-45.
- [77] Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mycupolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:v49-v59.
- [78] Wood TC, Harvey K, Beck M, Graeff Burin M, Chien YH, Church HJ, D'Almeida V, van Diggelen OP, Fietz M, Giuliani R, Harmatz P, Hawley SM, Hwu WL, Ketteridge D, Lukacz Z, Miller N, Pasquali M, Schenone A, Thompson JN, Tylee K, Yu C, Hendriksz CJ. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36:293-307.

- [79] Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004 May;144(5):581-8.
- [80] Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(5):638-648.
- [81] Khanna G, Van Heest AE, Agel J. et al. Analysis of affecting development of carpal tunnel syndrome in patients with Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(6):331-334.
- [82] Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008;121:e377-86.
- [83] Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 1990;85(3):389-90.
- [84] Aldenhoven M, Boelens JJ de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:485-98
- [85] Tolar J, Grewel SS, Bjoraker KJ, et al. Combination of enzyme replacement therapy (laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr* 2009;154:135-9.
- [86] Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED, Guffon N. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007;120:e37-46.
- [87] Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009;124:e1228-39.
- [88] Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, Ramaswami U, Will A. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: Experiences from two British centers. *Arch Dis child* 1997;76:92-99.
- [89] Boelens JJ. Trends in hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:413-420.

- [90] Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y Souillet G, Wraith JE, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Sykora KW, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: A risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225-233.
- [91] Zareba G. Idursulfase in Hunter syndrome treatment. *Drugs Today(Barc)* 2007;43:539-546.
- [92] McKninkkis EJR, Sulzbacher S, Rutledge JC, Sanders J, Scott C. Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. *J Pediatr* 1996;129:145-148.
- [93] Burton H, Sanderson S. Metabolic Pathways - Networks of Care. A needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. 2005. [www.phgu.org.uk](http://www.phgu.org.uk)
- [94] Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006;91(11):896-9.
- [95] Al-Jasmi FA, Tawfig M, Berniah A, Ali BR, Taleb M, Hertecant JL, et al. Prevalence and novel mutations of lysosomal storage disorders in United Arab Emirates: LSD in UAE. *JIMD Rep* 2013;10:1-9.
- [96] Kobelt G, Lekander I, Santesson Nicolae Y. Access to innovative treatments for rheumatoid arthritis in New Zealand. A comparison with Australia and the UK. *European Health Economics* 2010:1-78.
- [97] Kobelt G, Lindgren P, Lindroth Y, Jacobson L, Eberhardt K: Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005,44:1169-1175.
- [98] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R: The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health* 2007,10:54-60.
- [99] Emery A, Rimoin D. Mucopolysaccharidosis IV (Morquio disease). *Principles and Practice of Medical Genetics*. 4. Aufl. Churchill Livingstone; 2002. S. 2672–3
- [100] Lin et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:21
- [101] Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, u. a. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med*. 5. August 2013;13:49.

- [102] BioMarin Pharmaceutical. Advisory Committee Briefing Materials: Available for Public Release. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment fo Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome) [Internet]. 2013 [zitiert 20. März 2014]. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM375127.pdf>
- [103] Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report. Vimizim. CHMP; 2014 Feb S. 1–67. Report No.: EMA/145808/2014.
- [104] Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, u. a. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet.* 1. April 2014;9999/1–12.
- [105] European Commission. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Vimizim [Internet]. 2014 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx\\_128420\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_de.pdf)
- [106] Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series. Number 1. [Internet]. 2013 [zitiert 21. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
- [107] MPS IV - Mucopolysaccharide & Related Diseases Society Aust. Ltd | MPS IV - Morquio [Internet]. 2014 [zitiert 21. Mai 2014]. Verfügbar unter: <http://www.mpsociety.org.au/mps-iv>
- [108] Kleijnen Systematic Reviews Ltd, A Report on the Epidemiology of Morquio Syndrome (MPS type IVA or IVB) for Biomarin Pharmaceuticals. February 2014.

### 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 3-13 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 3-13: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Elosulfase alfa (5 ml / 5 mg)	MPS IVA	zyklisch	52	7
<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>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Elosulfase alfa wird laut Fachinformation einmal wöchentlich als intravenöse Infusion über eine Dauer von ca. vier Stunden appliziert [1]. Es handelt sich um eine dauerhafte, lebenslange Therapie, die kontinuierlich wöchentlich gegeben wird. Bei wöchentlicher Anwendung ergeben sich 52 Behandlungen pro Jahr, mit einem Abstand von jeweils 7 Tagen bis zur nächsten Infusion. Elosulfase alfa ist indiziert zur Behandlung aller Patienten mit gesicherter Diagnose einer MPS IVA. Eine Differenzierung der Patientenpopulation wird durch die Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassung nicht nahegelegt. Es wird im Folgenden auf Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet, da für MPS IVA keine zugelassene Vergleichstherapie existiert. Der Zusatznutzen von Elosulfase alfa gegenüber Placebo wird im Modul 4.3 gezeigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Elosulfase alfa (5 ml / 5 mg)	MPS IVA	365	2 mg / kg Körpergewicht	24,8 * 2 mg * 52 / 365 DDD entspricht 7,066 mg

Die Dosierungsempfehlung zur Gabe von Elosulfase alfa beträgt 2 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Patienten mit MPS IVA sind typischer Weise kleiner und leichter im Verhältnis zur normalen, durchschnittlichen Bevölkerung, da die meisten betroffenen Patienten ab einem Alter von ca. 7-8 Jahren nicht weiter wachsen [2, 3]. Eine normale Körpergröße wird nur von wenigen Patienten erreicht, bei denen sich die Erkrankung später manifestiert oder eine mildere Verlaufsform annimmt. In der pivotalen Studie MOR-004 wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 24,9 kg gemessen, in der MorCAP Beobachtungsstudie, die im Unterschied zur MOR-004 auch Patienten im Alter von 0 – 4 Jahren einschließt, wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 24,8 kg gemessen [2; Auswertung des pU]. Aufgrund der Tatsache, dass die Erkrankung im Durchschnitt erst relativ spät mit 4,7 Jahren [3] diagnostiziert wird, erscheint es gerechtfertigt, basierend auf diesen Daten im Folgenden von einem durchschnittlichen Körpergewicht der MPS IVA Patienten von 24,8 kg auszugehen, welches auch als Grundlage zur Berechnung der DDD verwendet wird.

Bei der Berechnung der DDD, die bislang nicht von der WHO für Elosulfase alfa festgelegt worden ist, wird alternativ das durchschnittliche Körpergewicht zugrunde gelegt, das bei den Patienten der MorCAP Studie erhoben worden ist, um die Größen- und Gewichtsunterschiede der Patienten je nach Alter zu berücksichtigen. Ein durchschnittliches Gewicht von 24,8 kg führt zu einem durchschnittlichen Verbrauch von 49,6 mg pro Anwendung. Daraus resultiert eine DDD von 7,066 mg täglich. In den nachfolgenden Berechnungen wird mit einem abgerundeten Wert von 7 mg / Tag gerechnet.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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).*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>



MPS IVA Patienten sind typischer Weise kleiner und leichter als der Durchschnitt der Bevölkerung. Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf zeigen, dass Patienten sich bei Geburt im Hinblick auf Größe und Gewicht nicht von gesunden Kindern unterscheiden. Mit Ausbruch der Erkrankung verlangsamt sich das Wachstum bei MPS IVA, so dass bei der frühen Verlaufsform die maximale Größe im Alter zwischen 7-8 Jahren erreicht wird (siehe Abbildung 3-10 und Abbildung 3-11). Dies betrifft zwischen 70 und 80% der Patienten. Zudem sind die meisten Patienten aufgrund der geringen Lebenserwartung eher Kinder und Jugendliche (siehe Abbildung 3-9) [2, 3]. Daher liegt das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten deutlich unterhalb des allgemeinen Durchschnitts der Bevölkerung. In der MorCAP Studie, die ca. 10% der weltweiten MPS IVA Patientenpopulation umfasst, wurden 24,8 kg durchschnittliches Körpergewicht gemessen. Dieser Wert wird zur Berechnung der DDD herangezogen. Die durchschnittliche DDD liegt – ausgehend von 24,8 kg Körpergewicht und einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht bei 7 mg/Tag (siehe Tabelle 3-15).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Elosulfase alfa (5 ml / 5 mg)	1.136,22	1.072,12

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt gemäß der Lauer-Taxe vom 1. Juni 2014 890,00 Euro pro Durchstechflasche mit 5 ml Inhalt. Daraus resultiert unter Einbezug der Handelsstufen und der gesetzlichen Mehrwertsteuer ein Apothekenverkaufspreis von 1.136,22 Euro. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte setzen sich zusammen aus dem Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V, der von den Verhandlungspartnern für das Jahr 2014 in Höhe von 1,80 Euro vereinbart worden ist. Der Apothekenrabatt wird im Jahr 2015 dann auf 1,77 Euro gesenkt werden. Hinzu kommt der gesetzliche Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V, der ab dem 1. April 2014 7% des Herstellerabgabepreises (ApU) beträgt [4, 5, 6]. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich ein GKV Preis von 1.072,12 Euro pro Durchstechflasche Elosulfase alfa.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den 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 3-17 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Elosulfase alfa	MPS IVA	Vorbehandlung mit Antihistaminika	1	52
		Vorbehandlung mit Antipyretika	1	52
		Infusionslösung	1	52
		Grundpauschale lt. EBM 01321	1	4
		Infusion lt. EBM 02101	1	52
		Versichertenpauschale 04000 (Pädiatrie)	1	52
		Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen 04220 (Pädiatrie)	1	52
		Problemorientiertes ärztliches Gespräch 04230 (Pädiatrie)	1	52

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zusatzkosten der Behandlung mit Elosulfase alfa entstehen durch die wöchentlichen Infusionen mit einer Dauer von ca. vier Stunden und der notwendigen bzw. empfohlenen Begleitmedikation insbesondere mit Antihistaminika mit oder ohne Gabe von Antipyretika [1].

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

in anderen Indikationsbereichen, etwa der HIV Therapie, in der Onkologie oder der Schmerztherapie separate Leistungsziffern vorsehen, sind Enzyersatztherapien im EBM nicht besonders kalkuliert.

Basierend auf dem aktuellen EBM 2014 lassen sich daher für die wöchentliche Infusion und die begleitenden Maßnahmen die üblichen Ziffern der Versichertenpauschale bzw. dem Zuschlag der Versichertenpauschale pro Behandlungsfall abrechnen. Wir beziehen uns im Folgenden auf die Abrechnungspositionen der Kinder- und Jugendmedizin, da ein Großteil der MPS IVA Patienten aufgrund der Altersverteilung zu den Kindern und Jugendlichen zählen [7].

Neben der quartalsweise anfallenden Grundpauschale für die Behandlung sieht der EBM weitere Leistungen vor, die unmittelbar je Behandlungsfall in Bezug auf die wöchentliche Infusion abgerechnet werden können. Zum einen betrifft dies die Infusion selbst, zum anderen die Versichertenpauschale und den Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen. Wird die Leistung von einem fachlich spezialisierten Arzt erbracht, so kann zusätzlich ein Aufschlag von 60% auf die Leistungsziffern abgerechnet werden. Ein problemorientiertes ärztliches Gespräch kommt dann zur Abrechnung, wenn eine mindestens 10 Minuten längere Arzt-Patienten-Kontaktzeit erfolgt. Die hier aufgeführten ärztlichen Leistungen werden so betrachtet, als könnten die ausgewiesenen Euro-Beträge ohne Einschränkung abgerechnet werden. Weitere Leistungen, die im Rahmen der kontinuierlichen Betreuung der MPS IVA Patienten im Rahmen der Diagnostik und Behandlung anfallen, die aber nicht unmittelbar in Zusammenhang mit der Infusion von Elosulfase alfa stehen, werden nicht aufgeführt.

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Antihistaminika Fenistil Injektionslösung Ampullen 5 St.	1 Ampulle = 17,47 (AVP) / 5
Antipyretika Paracetamol 20 St. Ratiopharm	2,40 (AVP) / 20 = 0,11 €
Natriumchloridlösung Durchschnitt von 100 ml / 250 ml	5,06 (AVP)
Infusionsleistung	
01320 (pro Quartal)	9,32 = 0,72 € / Woche
02101 (pro Fall)	15,90
04000 (pro Fall) 0 – 4 Jahre 5 – 18 Jahre 19 – 54 Jahre 55 – 75 Jahre	23,91 * 1,6 (Zuschlag für fachärztliche Leistung 60%) 15,20 * 1,6 12,36 * 1,6 15,90 * 1,6
04221 (pro Fall)	15,20
04230 (pro Fall)	9,12 (je vollendete 10 Minuten)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die mit der Behandlung mit Elosulfase alfa verbundenen zusätzlichen GKV Leistungen lassen sich in Arzneimittelkosten einerseits und ärztliche Leistungen andererseits differenzieren [1]. Die notwendige Ko-Medikation vor der Infusion von Elosulfase alfa besteht in der Gabe von Antihistaminika, die vorzugsweise intravenös verabreicht werden. Eine Packung Fenistil Injektionslösung mit 5 Ampullen kosten aktuell lt. Lauertaxe 17,47 Euro, so dass für eine Ampulle, die zur Behandlung eines Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 25 kg erforderlich ist, ein Preis von 2,89 Euro (inkl. der Rabatte) angenommen wird. Alternativ könnte Prednisolon intravenös verwendet werden. Eine Ampulle Solu Decortin H 50 mg (Merck) bezogen auf ein Körpergewicht von 25 kg kostet 11,77 Euro [4].

Paracetamol als Antipyretikum in oraler Form zur Fiebersenkung oder vor Fieber schützend ist ein freiverkäufliches Präparat. Eine Packung Paracetamol Ratiopharm 500 mg mit 20 Stück kostet 2,40 Euro, so dass eine Tablette ca. 11 ct. kostet, wenn die gesetzlichen Rabatte bereits einkalkuliert werden.

Die ärztlichen Gebührenpositionen ergeben sich anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes. Neben der Grundpauschale (01320) und der Gebührenordnungsposition für die Infusion (02101), können eine Versichertenpauschale (04000) sowie ein Zuschlag für die Behandlung chronischer Patienten (04220) und das problemorientierte ärztliche Gespräch je 10 Minuten zum Ansatz gebracht werden. Sofern es sich bei den behandelnden Ärzten um Fachärzte der Kinder- und Jugendmedizin handelt, lässt sich für die angegebenen GOP aus dem EBM Kapitel ein Aufschlag von 60% erheben. Da die GOP 04000 nach Altersgruppen gestaffelt ist, verwenden wir zur Berechnung eines Durchschnittswertes die Anzahl der Patienten nach Altersklassen, die in der MorCAP Studie [2] dargestellt sind. Von 325 Patienten sind 45 im Alter zwischen 0 – 4 Jahren, 127 zwischen 5 – 11 Jahren, 84 zwischen 12 – 18 Jahren und 69 älter als 18 Jahre. Als gewichteter Durchschnitt für die GOP resultiert daraus ein Betrag von 15,82 Euro als Versichertenpauschale pro Behandlungsfall. Dieser Betrag erhöht sich um 60% für die fachärztliche Behandlung, so dass die Versichertenpauschale 25,31 Euro beträgt. Die Zusatzpauschale zur Behandlung chronischer kranker Patienten beträgt 15,20 Euro.

In der Summe resultiert daraus eine Vergütung für die ärztliche Leistung in Zusammenhang mit der Infusion von Elosulfase alfa von 66,25 Euro, sofern für die Quartalspauschale pro Woche ein Durchschnittswert von 0,72 Euro angenommen wird, und ein problemorientiertes Gespräch von mindestens 10 Minuten stattfindet. Die Arzneimittelkosten betragen pro Sitzung 7,45 Euro (Antihistaminika, Antipyretika, Natriumchlorid).

*Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Elosulfase alfa	MPS IVA	Antihistaminika (Fenistil Injektionslösung)	14,43 € / 5 * 52 = 150,28 €	7.964,84 € – 9.768,20 €
		Antipyretika (Paracetamol 500 mg)	0,11 € * 52 = 5,72 €	303,16 € – 371,80 €
		Natriumchloridlösung	4,45 € * 52 = 231,40 €	12.264,20 € - 15.041,00 €
		Infusionsleistung		
		01320	9,32 = 37,28	1.975,84 € – 2.423,20 €
		02101	15,90 =826,80	43.820,40 € – 53.742,00 €
		04000	25,31 = 1.316,12	69.754,36 € – 85.547,80 €
		04221	15,20 = 790,40	41.891,20 € – 51.376,00 €
		04230	9,12 = 474,24	25.134,72 € – 30.825,60 €

Entsprechend der oben vorgestellten Kostenaufstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden zur Berechnung der Gesamtkosten die Einzelposition jeweils auf 52 Infusionen pro Jahr bezogen (abgesehen von der Quartalspauschale). Die Größe der GKV Population liegt – wie oben beschrieben - zwischen 53 – 65 Patienten.

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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, sowie Abschnitt 3.2.5 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Elosulfase alfa (5ml / 5mg)	MPS IVA	1.072,12 * 10 Durchstechflaschen (25 kg) * 52 Wochen = 557.502,40	29.547.627,20 € - 36.237.656,00 € (bei 53 – 65 Patienten)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Jahrestherapiekosten zur Behandlung eines MPS IVA Patienten mit Elosulfase alfa betragen bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 25 kg (entsprechen 10 Durchstechflaschen) 557.502,40 Euro nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Bei 53 – 65 Patienten betragen die Arzneimittelkosten für die GKV 29.547.627,20 – 36.237.656,00 Euro pro Jahr.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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



*dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Derzeit gibt es keine zugelassene therapeutische Alternative zur Behandlung von MPS IVA. Die Zulassung umfasst Patienten aller Altersklassen mit dieser Diagnose. Aufgrund der Schwere der Erkrankung, verbunden mit zunehmender Behinderung, Einschränkung der Ausdauer und Mobilität sowie frühzeitiger Mortalität steht zu erwarten, dass alle behandlungsbedürftigen Patienten die neue Therapieoption nutzen werden, um eine progrediente Entwicklung des Krankheitsverlaufes zu vermindern oder zu korrigieren.

#### Kontraindikationen

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

#### Immunogenität

Alle Patienten, die mit Elosulfase alfa behandelt worden sind, entwickelten spezifische Antikörper. Ca. 80% der Patienten entwickelten neutralisierende Antikörper, die die Bindung des Moleküls an den Mannose-6-phosphat-Rezeptor verhindern könnten. Die Wirksamkeitsstudien haben demgegenüber trotz des Auftretens von neutralisierenden Antikörpern keine Korrelation zwischen diesem Effekt und der Wirksamkeit von Elosulfase alfa gezeigt. Das Auftreten neutralisierender Antikörper steht auch nicht in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen, in Form von anaphylaktischen oder allergischen Reaktionen[13].

#### Therapieabbrüche

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

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

## Besondere Populationen

Aus den Studienergebnissen sind keine Ergebnisse erkennbar, die nahelegen würden, einzelne Populationen bzw. Subgruppen von der Therapie mit Elosulfase alfa auszuschließen. Vielmehr zeigt die MOR-004, dass alle Patienten bezogen auf den primären Endpunkt von der Therapie mit Elosulfase alfa gegenüber der Placebogruppe profitieren (siehe Modul 4: 4.3.1.3.2). Hinzu kommt die Empfehlung der Zulassungsbehörde, Patienten aller Altersklassen zu behandeln [1]. Dementsprechend wird auch die frühzeitige Behandlung mit Elosulfase alfa unmittelbar nach Diagnosestellung nahegelegt. Wie bei anderen MPS Erkrankungen wird die frühzeitige Therapie empfohlen, um eine irreversible Schädigung der Zellen durch Ablagerungen zu vermeiden [12].

Bereits nach einer 24-wöchigen Behandlung zeigten sich numerische Unterschiede in der Nutzung von Rollstühlen und Gehhilfen zwischen den Patienten, die mit Elosulfase alfa und denjenigen, die mit Placebo behandelt worden sind. Während absolut die Zahl der Patienten im Placeboarm um 5 zugenommen hat, gab es keine zusätzlichen Patienten im Verumarm im Vergleich zur Baseline-Messung (vgl. Modul 4: 4.3.1.3.6). Dieser Trend deutet darauf hin, dass sowohl jüngere, wie auch ältere Patienten von der Therapie mit Elosulfase alfa profitieren [13].

## Ambulant / stationär

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

Insgesamt kann erwartet werden, dass ein Großteil der betroffenen Patienten mit MPS IVA die Chance auf eine erstmalige zugelassene Therapie wahrnehmen werden. Aus der Zulassung ergibt sich keine explizite Einschränkung der Patientenpopulation.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Da für Patienten mit MPS IVA keine Behandlungsalternative verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass alle diagnostizierten Patienten das neue Arzneimittel nutzen werden. Die zu erwartenden Jahrestherapiekosten ändern sich dementsprechend nicht. Die Marktpenetration kann zum heutigen Zeitpunkt nicht abgeschätzt werden. Patienten in klinischen Studien können eine relevante Population ohne explizite Kosten für GKV darstellen.

### **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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen im Wesentlichen den offiziellen Unterlagen der EMA zur Zulassung von Elosulfase alfa. Die Angaben zu den Kosten von Elosulfase alfa und der zusätzlich Arzneimittel entstammen der Lauertaxe basierend auf den aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen. Die

Zusammenstellung der Abrechnungsziffern für die ambulante Behandlung resultiert aus einer Analyse des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes, der durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung veröffentlicht wird.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

- [1] European Commission. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Vimizim [Internet]. 2014 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx\\_128420\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_de.pdf)
- [2] Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013 May;109(1):54-61.
- [3] Montañó AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis* 2007 Apr;30(2):165-74.
- [4] Lauertaxe. Vimizim®. Zugriff am 19.05.2014.
- [5] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Apothekennotdienstsicherungsgesetz (ANSG), Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 38 vom 15.07.2013.
- [6] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 14. SGB V Änderungsgesetz
- [7] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2014. [www.kbv.de](http://www.kbv.de)
- [8] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2014. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Berlin.

- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die ambulante Behandlung im Krankenhaus (§ 116b SGB V). <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/43/>
- [10] BioMarin Pharmaceutical. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week BMN 110 in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. 2012 Nov 15 [cited 2013 Aug 22];[2 screens]: Available from: URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020198-18-GB>
- [11] BioMarin Pharmaceutical. Long-Term Efficacy and Safety Extension Study of BMN 110 in Patients With Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) [online]. September 2012 [cited 2014 Feb 19]: Available from: URL: [http://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=a&flds=b&flds=q&submit\\_fld\\_opt=on&term=mor-005&show\\_flds=Y](http://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=a&flds=b&flds=q&submit_fld_opt=on&term=mor-005&show_flds=Y)
- [12] Algahim MF, Almassi GH. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013;9:45-53.
- [13] European Medicines Agency. EMA/145808/2014. Assessment Report. Vimizim. 2014.

### 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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Fachinformation von Vimizim sieht besondere Regelungen vor, die die qualitätsgesicherte Anwendung betreffen. Dies bezieht sich einerseits auf die Qualifikation der Ärzte, bei denen Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen vorliegen sollten, andererseits sollten die Einrichtung bzw. die Mediziner auf die Behandlung von Notfällen vorbereitet sein. „Die Behandlung mit Vimizim® sollte von einem Arzt überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahren ist. Die Gabe von Vimizim sollte durch einen entsprechend geschulten Mediziner erfolgen, der medizinische Notfälle behandeln kann“ [1].

Aufgrund des Potenzials von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Elosulfase alfa sollten die Patienten 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (s. Abschnitt 4.4. der Zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels) [1].

Anaphylaktische und schwere allergische Reaktionen sind bei einem intravenös applizierten Protein nicht auszuschließen, so dass eine entsprechende medizinische Versorgung direkt verfügbar sein muss. In diesen Fällen muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine angemessene medizinische Behandlung begonnen werden. Dabei sind die aktuellen medizinischen Standards der Notfallversorgung zu befolgen. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen erlebt haben, sollte eine erneute Anwendung mit Vorsicht erfolgen [1].

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

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation in Abschnitt 6 zu entnehmen. Das Arzneimittel enthält neben der aktiven Substanz als sonstige Bestandteile Natriumacetat-Trihydrat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Argininhydrochlorid, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke. Das Arzneimittel ist kontraindiziert bei einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Elosulfase alfa oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten das Vimizim® nicht anwenden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die Haltbarkeit beträgt für ungeöffnete Durchstechflaschen 3 Jahre.

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

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

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

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

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

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

#### Zubereitung der Vimizim-Infusion (aseptische Arbeitsweise ist anzuwenden)

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

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen auf Basis des Gewichts des einzelnen Patienten und die empfohlene Dosis von 2 mg/kg wird mit der folgenden Rechnung bestimmt:
  - Patientengewicht (kg) multipliziert mit 2 mg per kg = Patientendosis (mg)
  - Patientendosis (mg) geteilt durch (1 mg/ml Konzentrat Vimizim) = Gesamtzahl der ml Vimizim
  - Gesamtmenge (ml) Vimizim dividiert durch 5 ml pro Durchstechflasche = Gesamtzahl der Durchstechflaschen.
2. Die berechnete Gesamtzahl der Durchstechflaschen wird auf die nächste ganze Durchstechflasche aufgerundet. Die richtige Anzahl an Durchstechflaschen wird aus dem

Kühlschrank entnommen. Die Durchstechflaschen dürfen nicht erhitzt oder in der Mikrowelle erwärmt werden. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

3. Man nimmt einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, der zur intravenösen Verabreichung geeignet ist. Das Gesamtvolumen der Infusion wird durch das Körpergewicht des Patienten bestimmt.
  - Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten.
  - Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder darüber sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten.
4. Vor dem Aufziehen des Vimizim aus der Durchstechflasche wird jede einzelne Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert. Da es sich um eine Proteinlösung handelt, kann es zu leichter Ausflockung (dünne lichtdurchlässige Fasern) kommen. Die Vimizim-Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, farblos oder hellgelb sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder wenn sich sichtbare Partikel in der Lösung befinden.
5. Ein Volumen der Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, das dem zugegebenen Volumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus dem Infusionsbeutel aufgezogen und entsorgt werden.
6. Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezogen, um übermäßiges Schütteln zu vermeiden.
7. Vimizim wird langsam und vorsichtig zugegeben, um Schütteln zu vermeiden.
8. Der Infusionsbeutel wird vorsichtig rotiert, um eine ausreichende Verteilung von Vimizim sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.
9. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset verwendet werden, das mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem ausgestattet ist.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss Anforderungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im Rahmen eines Risikomanagement-Plans und zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung erfüllen, die im Anhang D der Zusammenfassenden Merkmale des Arzneimittels beschrieben sind [1].

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

Das Schulungspaket muss Folgendes enthalten:

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

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

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

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

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

[1]

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Analyse der Zulassungsunterlagen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

- [1] European Commission. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Vimizim [Internet]. 2014 [zitiert 12. Mai 2014]. Verfügbar unter: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx\\_128420\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_de.pdf)

