

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elosulfase alfa (Vimizim[®])

BioMarin International Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.04.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 28 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 31 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 32 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT MOR-004 | 16 |
| Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001 | 20 |
| Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |
| Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 30 |
| Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 30 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 31 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 31 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 6MWT | Sechs-Minuten-Gehtest (engl. six minutes walk test) |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BSC | Best-Supportive-Care |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FEV1 | Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (engl. forced expiratory volume in 1 second) |
| GAGs | Glykosaminoglykane |
| GALNS | N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfat-Sulfatase |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| h | Stunde |
| HFI | Hereditäre Fructoseunverträglichkeit (engl. hereditary fructose Intolerance) |
| IAR | Infusionsbedingte Reaktion (engl. infusion-associated reaction) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IR | Infusionsreaktionen |
| iRR | Inverses relatives Risiko |
| ITT | Intent-to-treat |
| IWRS | Interactive Web Response System |
| IVRS | Interactive Voice Response System |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| MorCAP | Morquio A Programm zur klinischen Bewertung, auch MOR-001 (engl. Morquio A Clinical Assessment Program) |
| MPS-HAQ | Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire |
| MPS IVA | Mukopolysaccharidose Typ IVA/ Morquio A Syndrom |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| QOW | Jede zweite Woche |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| QW | Jede Woche |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial) |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SCC | Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks (engl. spinal/cervical cord compression) |
| SD | Standardabweichung (engl. standard deviation) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz (engl. standardized mean difference) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| uKS | Keratansulfat im Urin |
| WHO | World Health Organization |
| z. B. | Zum Beispiel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im gesamten Dokument das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe beziehen sich dabei grundsätzlich auf alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | BioMarin International Limited |
| Anschrift: | Shanbally, Ringaskiddy County Cork, P43 R298 Ireland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | BioMarin International Limited |
| Anschrift: | Shanbally, Ringaskiddy County Cork, P43 R298 Ireland |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Elosulfase alfa |
| Handelsname: | Vimizim® |
| ATC-Code: | A16AB12 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 42100 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 10206688 |
| ICD-10-GM-Code | E76.2 Sonstige Mukopolysaccharidosen inkl.: Beta-Glukuronidase-Mangel, Maroteaux-Lamy-Krankheit (leicht) (schwer), Morquio-Krankheit (Sonderformen) (klassisch), Mukopolysaccharidose, Typen III, IV, VI, VII, Sanfilippo-Krankheit (Typ B) (Typ C) (Typ D) E76.3 Mukopolysaccharidose, nicht näher bezeichnet |
| Alpha-ID | I84312 Klassische Morquio-Krankheit I84314 Morquio-Krankheit I84325 Sonderform der Morquio-Krankheit I84878 Mukopolysaccharidose Typ IV I130346 Mukopolysaccharidose Typ Iva I95947 Mucopolysaccharid-Speicherkrankheit I27952 Mukopolysaccharidose I74399 Kardiopathie bei Mukopolysaccharidose I135779 Mukopolysaccharidose-Syndrom mit angeborenen Herzfehlern und hämatopoetischen Störungen |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| Vimizim ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert. | 28. April 2014 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. MPS IVA= Mukopolysaccharidose vom Typ IVA | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Nicht zutreffend. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|----------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Best-Supportive-Care | Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Elosulfase alfa (Vimizim[®]) wird zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen angewendet.

Bei der erneuten Nutzenbewertung von Elosulfase alfa handelt es sich um ein Verfahren, das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V, eingeleitet worden ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hat am 09.04.2025 (2025-B-022) stattgefunden. In dieser Beratung wurde die zVT für Elosulfase alfa zur Behandlung von Patienten mit MPS IVA vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der G-BA hat die zVT anhand der Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der VerfO des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV unter Berücksichtigung der folgenden Erwägungen festgelegt:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Neben Elosulfase alfa (Vimizim®) weisen keine weiteren Arzneimittel eine Zulassung für das Anwendungsgebiet auf.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Es liegen Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Elosulfase alfa vom 20. November 2014 (nicht mehr gültig) und vom 16. März 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vor.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

MPS IVA ist eine seltene genetisch vererbte, multi-systemische progressive lysosomale Speicherkrankheit, die zu lebensbedrohlichen Manifestationen führt, so dass die Lebenserwartung bei MPS IVA unbehandelt etwa 20 – 30 Jahre beträgt. Veränderungen in den verschiedenen Organsystemen führen zu schweren respiratorischen und kardialen Beeinträchtigungen, einer Schädigung der Sinnesorgane und zu extremen skelettalen Veränderungen, welche die Patienten erheblich belasten. Zu den häufigsten skelettalen Beeinträchtigungen bei MPS IVA gehören extreme Kleinwüchsigkeit, X-Beine, Fehlbildungen des Thorax und ein abnormes Gangbild, welche zu einer starken Beeinträchtigung der Ausdauer und einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen. Dies wirkt sich wiederum auf die Ausdauer, die Lebensqualität und Fähigkeit der Patienten aus, alltägliche Aktivitäten durchzuführen. Die Patienten sind daher bereits in frühem Alter häufig auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen, leiden an chronischen Schmerzen und werden durch die häufig notwendigen orthopädischen Operationen, wie z. B. Fusion und/oder Dekompression der Halswirbelsäule, femorale Osteotomien zum Begradigen der Beine und korrektive Knieoperationen bei schwerer X-Bein-Deformität, belastet.

Der Krankheitsverlauf von MPS IVA ist heterogen und betrifft verschiedene Organsysteme. Zur Untersuchung therapeutischer Interventionen, ist es daher erforderlich ein Instrument heranzuziehen, das Beeinträchtigungen bei mehreren Körpersystemen gleichzeitig abbildet. Da sich die MPS IVA Erkrankung häufig auf die Ausdauer und Mobilität der Patienten auswirkt, erscheint in der Fachwelt der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) als Maß der Ausdauer zur Messung der Morbidität besonders geeignet. Mit dem 6MWT werden als patientenrelevanter Endpunkt sowohl skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme ebenso wie kardiale und pulmonale Einschränkungen operationalisiert.

Elosulfase alfa ist das erste und einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von MPS IVA. Seit der Zulassung im Jahr 2014 gilt Elosulfase alfa als Standardtherapie bei MPS IVA-Patienten und wird in allen Leitlinien uneingeschränkt empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es haben bereits zwei Nutzenbewertungsverfahren zu Elosulfase alfa in den Jahren 2014 (initiale Bewertung) und 2017 (Bewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) stattgefunden, in denen jeweils ein geringer Zusatznutzen für Elosulfase alfa in der zugelassenen Indikation MPS IVA vom G-BA festgestellt wurde. Bei der hier vorliegenden, erneuten Nutzenbewertung von Elosulfase alfa handelt es sich um ein Verfahren, das vom G-BA aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V, eingeleitet worden ist.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der zulassungsbegründenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) MOR-004, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht wurde. Sowohl die Behandlung mit Elosulfase alfa als auch mit Placebo fand zusätzlich zu einer Standardtherapie mit BSC der Patienten statt, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie adäquat abgebildet ist. Zusätzlich wird der Zusatznutzen mit einem adjustierten indirekten Vergleich der Langzeit-Extensionsstudie Studie MOR-005 gegenüber einer natürlichen Kontrollpopulation mit BSC der Studie MOR-001 (auch Morquio A Clinical Assessment Program [MorCAP] genannt), belegt. Ergänzend werden die Ergebnisse eines naiven indirekten Vergleichs der einarmigen Studie MOR-007, in der MPS IVA-Patienten < 5 Jahre, die 2,0 mg/kg/ jede Woche (= QW) Elosulfase alfa erhalten haben, untersucht worden sind, mit gleichaltrigen Patienten der Studie MOR-001 präsentiert. Es werden nur diejenigen Studienarme dargestellt, in denen Elosulfase alfa in der zugelassenen Dosierung 2,0 mg/kg/QW eingesetzt worden ist.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Domänen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit:

Mortalität

- Todesfälle wurden im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben

Morbidität

- Ausdauer gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests 6MWT
- Anthropometrische Messungen (z-Scores der Stehhöhe/ des Körpergewichts)
- Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)

Verträglichkeit

- Unerwünschten Ereignisse (UE)

Zusätzlich werden die Endpunkte normalisiertes Keratansulfat im Urin (uKS) und die Lungenfunktion gemessen anhand des forcierten Einsekundenvolumens (FEV1) ergänzend

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

präsentiert. Da die generelle Wirksamkeit von Elosulfase alfa als Enzyersatztherapie über die Reduktion des uKS belegt werden kann, wird dieser Endpunkt in die Zusammenfassung der Ergebnisse aufgenommen.

Die Ergebnisse der anthropometrischen Messungen und der Verträglichkeit der Studie MOR-007 werden ergänzend dargestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Basis der vorgelegten Studiendaten wird gezeigt, dass die Therapie mit Elosulfase alfa (+ BSC) im Vergleich zur zVT BSC Vorteile bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten aufweist:

- signifikant mehr Patienten erreichen eine klinisch relevante Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT um $\geq 9\%$ zu Woche 24;
- der Unterschied im 6MWT verbessert sich weiter bis zu Woche 72 / Jahr 1 und erreicht in dem adjustierten indirekten Vergleich das Ausmaß beträchtlich,
- signifikant weniger Patienten erfahren eine klinisch relevante Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT um $\geq 9\%$ zu Woche 72 / Jahr 1,
- signifikant weniger Patienten erleiden eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtscores Domäne Mobilität des MPS HAQ um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24,
- eine signifikante Reduktion der uKS-Werte
- und es liegt eine tolerable Verträglichkeit im Vergleich zu BSC vor.

In der Gesamtschau der Evidenz ergibt sich für Elosulfase alfa nach der Methodik des G-BA basierend auf den Ergebnissen der RCT einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** und bezogen auf die Langzeituntersuchung über den adjustierten indirekten Vergleich einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Insgesamt zeigt Elosulfase alfa damit eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Ausdauer und Mobilität, sowie eine signifikante Verringerung der uKS-Werte bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. In Anbetracht des progressiven Verlaufs der MPS IVA, den Prognosen für die Patienten, der Heterogenität des Krankheitsbildes, dem Alter und meist irreversiblen chronischen Effekten, die durch die langfristige Ansammlung von Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat hervorgerufen werden, demonstrieren die beobachteten Verbesserungen unter Elosulfase alfa einen klinisch relevanten Unterschied für Patienten mit MPS IVA im Vergleich zu BSC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zeigen, dass sich unter Elosulfase alfa die Mobilität der Patienten verbessert und insbesondere über einen langfristigen Behandlungszeitraum starke Veränderungen messbar sind. Das Krankheitsbild von MPS IVA ist durch heterogene Manifestationen gekennzeichnet, was die Erfassung einer Verbesserung einzelner Symptome erschwert. Der 6MWT bildet alle Körpersysteme ab, die an der körperlichen Ausdauer beteiligt sind und durch die Manifestationen der MPS IVA beeinträchtigt sind: die Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktion, der systemische und periphere Kreislauf, sowie die neuromuskuläre und muskuloskeletale Leistungsfähigkeit. Insbesondere die skelettale Auffälligkeiten und Gelenkprobleme sind bei MPS IVA-Patienten stark ausgeprägt und resultieren in einer reduzierten Mobilität und Ausdauer, welche mittels des 6MWT abgebildet wird. Der 6MWT eignet sich daher dazu, die körperliche Belastbarkeit der MPS IVA-Patienten zu quantifizieren. Die Mobilität ist besonders relevant für die Patienten, da sie sich direkt auf die Selbstständigkeit der Patienten, sowie ihre Lebensqualität auswirkt. Ein Mobilitätsverlust der Patienten stellt daher ein schwerwiegendes Symptom dar. Entsprechend ist die signifikante und klinisch relevante Verbesserung des 6MWT unter der Behandlung mit Elosulfase alfa ein bedeutender patientenrelevanter Vorteil für MPS IVA-Patienten.

Ergänzend deuten die Ergebnisse der Studie MOR-007 darauf hin, dass eine frühzeitige Behandlung der Patienten mit Vorteilen verbunden ist. So zeigt der Vergleich der anthropometrischen Messungen der MOR-007 Studie mit der MOR-001 Studie, dass die Abweichung der Stehhöhe von der Normalbevölkerung der Patienten unter 5 Jahren unter Behandlung mit Elosulfase alfa stabil gehalten wird, während die Patienten mit BSC im Verlauf weiter von der Normalbevölkerung abweichen. Zusätzlich wurden die z-Scores der Wachstumsrate numerisch verbessert, was auf eine annähernd normale Wachstumsrate unter der Behandlung mit Elosulfase alfa hindeutet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT MOR-004

| Dimension Endpunkt | Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---------------------------|-------------------------------------|
| Morbidität | | | |
| Ausdauer (6MWT) | | | |
| | RR [95 % KI] | p-Wert^a | |
| Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 1,516 [1,013; 2,270] iRR: 0,6596 ^b [0,4405; 0,987] | 0,0382 | gering |
| Patienten mit Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 0,458 [0,196; 1,068] | 0,0594 | |
| uKS | | | |
| | SMD [95 % KI] | p-Wert^c | |
| Veränderung des uKS von Baseline bis Woche 24 | -1.8573 [-2.2906, -1.4189] | <0,0001 | ergänzend |
| Anthropometrische Messungen | | | |
| | SMD [95 % KI] | p-Wert^c | |
| Veränderung der Stehhöhe (z-Score) von Baseline bis Woche 24 ^d | 0,3545 [-0,0860; 0,7934] | 0,1149 | ↔ |
| Veränderung des Gewichts (z-Score) von Baseline bis Woche 24 ^d | 0,3229 [-0,1180; 0,7623] | 0,1514 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Dimension Endpunkt | Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---------------------------|-------------------------------------|
| MPS HAQ | | | |
| <i>Domäne</i> | | | |
| | RR [95 % KI] | p-Wert^a | |
| <i>Eigenständigkeit</i> | | | |
| Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 1,128 [0,713; 1,786] | 0,6024 | ↔ |
| Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 1,186 [0,597; 2,355] | 0,6294 | |
| <i>Mobilität</i> | | | |
| Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 1,110 [0,765; 1,609] | 0,5913 | gering |
| Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 0,366 [0,138; 0,970] | 0,0338 | |
| <i>Betreuungsbedarf</i> | | | |
| Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 1,038 [0,583; 1,847] | 0,9012 | ↔ |
| Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline | 0,751 [0,338; 1,669] | 0,4872 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Dimension Endpunkt | Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---------------------------|-----------------------------|
| Verträglichkeit | | | |
| UE - Gesamtraten | | | |
| | RR [95 % KI] | p-Wert^e | ↔ |
| Jegliche UEs | 1,00 [0,93; 1,07] | 1,0000 | |
| Mild | 0,79 [0,57; 1,11] | 0,1957 | |
| Moderat | 1,32 [0,84; 2,09] | 0,2591 | |
| Schwer | 2,03 [0,19; 21,83] | 0,6185 | |
| Jegliche therapie-assoziierte UEs | 1,19 [0,92; 1,54] | 0,2402 | |
| Jegliche SUEs | 4,58 [1,03; 20,28] iRR: 0,22 ^b [0,05; 0,97] | 0,0293 | |
| Jegliche therapie-assoziierte SUEs | 5,08 [0,25; 103,7] | 0,2436 | |
| Jegliches UE, welches zum Studienabbruch führt | n.b. ^f | n.b. ^f | |
| Jegliches UE, welches zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führt | n.b. ^f | n.b. ^f | |
| Fatale UE | n.b. ^f | n.b. ^f | |
| Jegliche IAR | 0,98 [0,87; 1,10] | 0,7620 | |
| Jegliche Überempfindlichkeitsreaktionen | 1,74 [0,74; 4,12] | 0,219 | |
| ^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. ^b inverses relatives Risiko (iRR) | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Dimension Endpunkt | Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW vs. Placebo | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|-------------------------------------|
| <p>^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell.</p> <p>^d Analyse beschränkt auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren</p> <p>^e p-Wert berechnet mittels Fisher's Exakt Test</p> <p>^f Da keine Ereignisse auftraten wurden keine Effektschätzer und kein p-Wert berechnet.</p> <p>Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; IAR = infusionsbedingte Reaktionen; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; RR = relatives Risiko; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; uKS = Normalisiertes Keratansulfat im Urin; \leftrightarrow = kein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied</p> | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien MOR-005 und MOR-001

| Dimension Endpunkt | MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---------------------------|-------------------------------------|
| Morbidität | | | |
| Ausdauer (6MWT) | | | |
| | RR [95 % KI] | p-Wert^a | |
| Patienten mit Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 1,7603 [1,1988; 2,5848] iRR: 0,568 ^b [0,3869; 0,8342] | 0,0027 | beträchtlich |
| Patienten mit Verschlechterung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 0,6932 [0,5439; 0,8834] | 0,0026 | |
| uKS | | | |
| | SMD [95 % KI] | p-Wert^c | |
| Veränderung des uKS von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 | -1,2318 [-1,6632; 0,8004] | <0,0001 | ergänzend |
| Anthropometrische Messungen | | | |
| | SMD [95 % KI] | p-Wert^c | |
| Veränderung der Stehhöhe (z-Score) von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 ^d | 0,2957 [-0,1579; 0,7493] | 0,2199 | ↔ |
| Veränderung des Gewichts (z-Score) von Baseline bis Woche 72 / Jahr 1 ^d | -0,2236 [-0,6592; 0,2119] | 0,2259 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Dimension Endpunkt | MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---------------------------|-------------------------------------|
| MPS HAQ | | | |
| <i>Domäne</i> | | | |
| | RR [95 % KI] | p-Wert^a | |
| <i>Eigenständigkeit</i> | | | |
| Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 0,9660 [0,8043; 1,1602] | 0,6988 | ↔ |
| Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 1,0265 [0,9217; 1,1431] | 0,6319 | |
| <i>Mobilität</i> | | | |
| Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 0,8805 [0,7001; 1,1074] | 0,2666 | ↔ |
| Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 0,9182 [0,8139; 1,0359] | 0,1396 | |
| <i>Betreuungsbedarf</i> | | | |
| Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 1,1267 [0,9595; 1,3229] | 0,1210 | ↔ |
| Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zu Baseline | 1,0450 [0,9447; 1,1559] | 0,3768 | |
| ^a p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Altersgruppe zu Baseline und 6MWT-Kategorie zu Baseline. ^b inverses relatives Risiko (iRR) ^c p-Wert mittels t-Test vs. Placebo im ANCOVA-Modell. ^d Analyse beschränkt auf Männer im Alter von ≤ 18 Jahren und Frauen mit einem Alter ≤ 15 Jahren Abkürzungen: 6MWT = 6-Minuten-Gehtest; MPS HAQ = Mukopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire; iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; uKS = Normalisiertes Keratansulfat im Urin; ↔ = kein signifikanter und | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | |
|---------------------------------|--|-------------------------------------|
| Dimension Endpunkt | MOR-005 QW-QW, gematchte Population vs. MOR-001, gematchte Population | Ausmaß des Zusatznutzens |
| klinisch relevanter Unterschied | | |

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wird in diesem Dossier die RCT MOR-004, sowie ein adjustierter indirekter Vergleich der Verlängerungsstudie MOR-005 und der historischen Kontrollkohorte MOR-001 herangezogen. Ergänzend werden zudem Daten der einarmigen Studie MOR-007 bei Patienten < 5 Jahren im naiven Vergleich zu Patienten ähnlichen Alters der Studie MOR-001 dargestellt.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

MOR-004

Die Studie MOR-004 zeigt einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Bei der Studie MOR-004 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elosulfase alfa in den Dosierungen 2,0 mg/kg/QW und 2,0 mg/kg/ jede zweite Woche (= QOW) im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist die zugelassene Dosierung von 2,0 mg/kg/QW und die Placebo-Gruppe, welche die vom G-BA bestimmte zVT BSC adäquat abbildet, maßgeblich. Die Randomisierung auf die Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach Altersgruppe (5 – 11 Jahre, 12 – 18 Jahre, \geq 19 Jahre) und der 6MWT-Kategorie zu Baseline (\leq 200 m und $>$ 200 m) mittels „Interactive Web Response System“ (IWRS) oder „Interactive Voice Response System“ (IVRS) durch einen unabhängigen Drittanbieter. Sowohl die Patienten als auch die Prüfer und das Studienpersonal waren verblindet und sie hatten zu keinem Zeitpunkt Kenntnis zur Gruppenzugehörigkeit. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (SAP) vor. Post hoc Analysen wurden nur durchgeführt, um den Anforderungen dieser Nutzenbewertung zu entsprechen. Somit handelt es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip ist erfüllt. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen auf Studienebene führen könnten, und das Verzerrungspotenzial der Studie MOR-004 auf Studienebene ist somit gesamthaft als niedrig zu bewerten.

Zusammenfassend liegt mit Studie MOR-004 eine qualitativ hochwertige RCT für den Zeitraum von 24 Wochen vor. Die Studie MOR-004 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenz-hierarchie der Evidenzstufe 1b. Gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kann anhand einer qualitativ hochwertigen Studie mit statistisch signifikantem Effekt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

MOR-005 vs. MOR-001

Zusätzlich zur Studie MOR-004 wird zur Bewertung des Langzeiteffektes von Elosulfase alfa die Studie MOR-005 mit der historischen Kontrollkohorte MOR-001 verglichen. Der adjustierte indirekte Vergleich zeigt einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei Studie MOR-005 handelt es sich um die Extensionsstudie der Studie MOR-004. In der Studie MOR-005 wurden die Patienten der Placebo-Gruppe auf eine Behandlung entweder mit 2,0 mg/kg/QW oder mit 2,0 mg/kg/QOW Elosulfase alfa umgestellt, während Patienten des QW- und QOW-Behandlungsarms ihre Behandlung beibehielten (im Weiteren: QW-QW- bzw. QOW-QOW-Behandlungsarme). Ein Vergleich der Langzeitdaten mit Placebo war somit nicht mehr möglich. Die Studie MOR-001 ist eine longitudinale Studie zum Krankheitsverlauf von MPS IVA ohne Elosulfase alfa. Die Patienten der Studie MOR-001 erhielten BSC, so dass die vom G-BA bestimmte zVT (BSC) adäquat abgebildet wird. Aufgrund der identischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Operationalisierung der Endpunkte eignen sich die Studien MOR-005 und MOR-001 für einen indirekten Vergleich. Zur bestmöglichen Umsetzung des adjustierten indirekten Vergleiches wurde zunächst eine Confounder-Analyse durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der Confounder-Analyse wurde ein 1:1-Propensity-Score-Matching der Patienten des QW-QW-Behandlungsarms aus Studie MOR-005 und den Patienten der Studie MOR-001, welche formell die Einschlusskriterien der Studien MOR-004/005 erfüllen, durchgeführt. Qualitätsprüfungen des adjustierten indirekten Vergleiches ergaben eine sehr gute Positivität, Überlappung und Balanciertheit der Daten. Auch alle weiteren Anforderungen zur Nachbildung einer randomisierten Zielstudie entsprechend dem Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ sind erfüllt. Somit ist die Strukturgleichheit der gematchten Behandlungsgruppen gegeben, sodass sich der adjustierte indirekte Vergleich auf Basis des 1:1-Propensity-Score-Matchings zur Ableitung eines Zusatznutzens eignet.

Alle Analysen erfolgten, soweit möglich, analog zu den präspezifizierten Analysen der Studie MOR-004 und basierten auf der Gesamtheit aller gematchten Patienten. Analysen, die nicht bereits im SAP der Studie MOR-004 präspezifiziert waren, wurden durchgeführt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Das ITT-Prinzip ist erfüllt. Die Ergebnisse der dargestellten Analysen erlauben somit belastbare Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Elosulfase alfa zur Behandlung der MPS IVA. Das Verzerrungspotenzial des adjustierten indirekten Vergleiches der Studie MOR-005 und MOR-001 wird dennoch als hoch eingestuft, da indirekte Vergleiche per se ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Da es sich um einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator handelt, welcher für Confounder adjustiert wurde, kann anhand des Vergleiches der Studie MOR-005 und der Studie MOR-001 ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

MOR-007

Bei Studie MOR-007 handelt es sich um eine einarmige Studie zu Elosulfase alfa in der Dosierung 2,0 mg/kg/QW bei MPS IVA-Patienten < 5 Jahren. Für den Endpunkt z-Score der Stehhöhe wurde ein nicht-adjustierter Vergleich mit MOR-001 Patienten ähnlichen Alters dargestellt. Da es sich um einen naiven Vergleich ohne Adjustierung für Confounder handelt, wird das Verzerrungspotenzial des indirekten Vergleiches als hoch eingeschätzt. Der indirekte Vergleich der Studie MOR-007 mit Studie MOR-001 wird daher nur ergänzend dargestellt und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Insgesamt ergibt sich aus der qualitativ hochwertigen RCT MOR-004 ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen**. Der adjustierte indirekte Vergleich der Studie MOR-005 mit Studie MOR-001 auf Basis eines 1:1-Propensity-Score-Matchings eignet sich zur Ableitung eines **Anhaltspunkts auf einen Zusatznutzen**. Von der Studie MOR-007 wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Im Einzelnen begründet sich der Nutzen und Zusatznutzen von Elosulfase alfa zu Behandlung der MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen in Bezug auf die Endpunktkategorien Morbidität und Verträglichkeit wie folgt:

Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 zeigen die wichtigsten Ergebnisse aus der Studie MOR-004 und dem indirekten Vergleich der Studien MOR-005 und MOR-001 welche zur Ableitung des Zusatznutzens von Elosulfase alfa herangezogen wurden. Diese Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

Ausdauer (6MWT)

Das primäre Ziel der MOR-004 Studie war es, den Behandlungseffekt von Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW auf die Ausdauer im 6MWT über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo zu demonstrieren. Dieses Ziel wurde erreicht: Über 50 % Patienten (32 von 58 Patienten) im Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW-Behandlungsarm zeigten gegenüber 37,3 % der Patienten im Placebo-Arm (22 von 59 Patienten) eine signifikante klinische Verbesserung der 6MWT-Gehstrecke um ≥ 9 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline (inverses relatives Risiko [iRR] 0,6596; 95 % Konfidenzintervall [KI] [0,4405; 0,987]; $p = 0,0382$). Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Veränderung der Gehstrecke im 6MWT. Die ANCOVA-Analyse der Veränderung Gehstrecke im 6MWT zu Baseline unterstützt dieses Ergebnis. Die Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW verlängerte die mittlere Gehstrecke im 6MWT um 22,5 m (95 % KI [4,0; 40,9]; $p = 0,0174$) verglichen mit Placebo.

Der in der RCT MOR-004 beobachtete signifikante und klinisch relevante Vorteil in der Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % unter Behandlung mit Elosulfase alfa zu Woche 24 wird durch den indirekten Vergleich der Studien MOR-005 und MOR-001 zu Woche 72 / Jahr 1 bestätigt und sogar noch stärker deutlich.

Die Responderanalyse zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % in Woche 72 / Jahr 1 im Vergleich zur Baseline in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 59,62 % ($n = 31$) signifikant größer ist als in der MOR-001 Gruppe mit 32,69 % ($n = 17$). Das iRR beträgt 0,5681 (95 % KI [0,3869; 0,8342], $p = 0,0027$), wodurch der Vorteil von Elosulfase alfa gegenüber BSC signifikant und klinisch relevant ist. Darüber hinaus zeigt sich zu Woche 72 / Jahr 1 für die Behandlung mit Elosulfase alfa auch ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in der Anzahl an Patienten mit Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT von ≥ 9 % im Vergleich zur Baseline. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung von ≥ 9 % war in der Behandlungsgruppe QW-QW mit 13,46 % ($n = 7$) signifikant geringer als in der MOR-001 Gruppe mit 40,38 % ($n = 21$). Das relative Risiko [RR] beträgt 0,6932 (95 % KI [0,5439; 0,8834], $p = 0,0026$), womit sich in der Verschlechterung analog zur Verbesserung ein signifikant und klinisch relevanter Vorteil für Elosulfase alfa im Vergleich zu BSC zeigt. Da es sich bei der eingeschränkten Ausdauer der Patienten um ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt der Veränderung der Gehstrecke im 6MWT.

MPS HAQ

In der RCT MOR-004 zeigt sich, dass sich in der Domäne Mobilität signifikant weniger Patienten unter Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW (8,6 %) um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline verschlechtern als Patienten mit Placebo-Behandlung (22,0 %) (RR 0,366; 95 % KI [0,138; 0,970], $p = 0,0338$). Da es sich bei der Mobilität der Patienten um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich daraus ein **geringer Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Im Auftreten jeglicher UE wurden in der RCT MOR-004 keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Elosulfase alfa 2,0 mg/kg/QW und der Behandlung mit Placebo beobachtet.

Die häufigsten mit Elosulfase alfa in Zusammenhang stehenden UEs (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen und Übelkeit) entsprachen den für Enzyersatztherapien bekannten Reaktionen. Die am häufigsten berichteten schweren UEs und schwerwiegende UEs (SUE) stellen die Symptomatik der zugrundeliegenden MPS IVA Erkrankung dar (z. B. Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Deformität des Knies) und sind nicht auf die Behandlung mit Elosulfase alfa zurückzuführen. Dies wird auch durch das vergleichbare Auftreten der UEs und die infusionsbedingten Reaktionen (IAR) in der Placebo Gruppe der RCT MOR-004 deutlich. Insgesamt wurden nahezu keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen identifiziert. Unter Behandlung mit Elosulfase alfa traten mehr SUE auf, die allerdings nur zu einem geringen Anteil therapie-assoziiert waren und weder zu einem Behandlungsabbruch noch zu einem Abbruch der Studie führten.

In Studie MOR-001 wurden keine UE erhoben. Daher konnte kein indirekter Vergleich für die Verträglichkeit mit der Studie MOR-005 durchgeführt werden. Die Ergebnisse zur Sicherheit werden aus diesem Grund deskriptiv präsentiert. Insgesamt wurden in den Langzeitdaten der Studie MOR-005 keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Angesichts der Tatsache, dass es sich bei der Mehrzahl der UEs um für Enzyersatztherapien bekannte, nicht schwerwiegende, temporär auftretende Infusionsreaktionen milder bis mittelschwerer Ausprägung handelte, die durch geeignete Maßnahmen behandelbar waren, ist die Verträglichkeit von Elosulfase alfa als akzeptabel zu bewerten. Die hohe Compliance-Rate der Studienpopulation zeugte von der guten Verträglichkeit der Interventionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Zusammenfassung der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens**

Auf Basis der RCT wird gezeigt, dass die Therapie mit Elosulfase alfa (+ BSC) im Vergleich zur zVT BSC Vorteile bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten aufweist:

- signifikant mehr Patienten erreichen eine klinisch relevante Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT um $\geq 9\%$ zu Woche 24;
- signifikant weniger Patienten erleiden eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesamtscores Domäne Mobilität des MPS HAQ um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24
- und es liegt eine tolerable Verträglichkeit im Vergleich zu BSC vor.

Insgesamt zeigt Elosulfase alfa basierend auf den Ergebnissen der RCT einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Zusätzlich werden zusätzlich Langzeitdaten mit einem adjustierten indirekten Vergleich dargestellt. Dieser zeigt, dass die Therapie mit Elosulfase alfa (+ BSC) im Vergleich zur zVT BSC Vorteile bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten aufweist:

- der Unterschied im 6MWT der RCT verbessert sich weiter bis zu Woche 72 / Jahr 1 und erreicht das Ausmaß beträchtlich,
- signifikant weniger Patienten erfahren eine klinisch relevante Verschlechterung der Gehstrecke im 6MWT um $\geq 9\%$ zu Woche 72 / Jahr 1,

Basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich zeigt Elosulfase alfa einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

MPS IVA ist eine progressive, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die zur Gruppe der Mukopolysaccharidosen gehört. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, die auf einem Mangel des Enzyms N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase (GALNS) beruht. GALNS ist für den Abbau körpereigener Glykosaminoglykane (GAGs) wie Keratansulfat und Chondroitin-6-Sulfat verantwortlich. Wird die GALNS-Aktivität durch Mutationen beeinträchtigt oder vollständig verhindert, sammeln sich diese GAGs in den lysosomalen Kompartimenten von Zellen im gesamten Körper an und führen so zu Beeinträchtigungen des betroffenen Gewebes, der Knochen und Organe. Im fortschreitenden Krankheitsverlauf entwickeln sich bei allen Patienten lebensbedrohliche Manifestationen, die unbehandelt zu einer vorzeitigen Mortalität führen im Alter von etwa 20 – 30 Jahren führen. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl an chronischen Zellveränderungen, die eine verringerte körperliche Funktionalität und Mobilität, eingeschränkte Ausdauer und verminderte Lebensqualität nach sich ziehen.

Die Symptome der Patienten sind sehr heterogen und betreffen fast alle Organsysteme, einschließlich des muskuloskelettalen, nervösen, respiratorischen, kardiologischen, gastrointestinalen, visuellen und auditiven Systems. Zu den häufigsten skelettalen Beeinträchtigungen bei MPS IVA gehören extreme Kleinwüchsigkeit, X-Beine, Fehlbildungen des Thorax und ein abnormes Gangbild. Die skelettalen Beeinträchtigungen und die extreme Kleinwüchsigkeit im Zusammenhang mit MPS IVA führen zu einer starken Beeinträchtigung der Ausdauer und zusätzlicher Einschränkungen der Lungenfunktion, was sich wiederum auf die Lebensqualität und Fähigkeit der Patienten auswirkt, alltägliche Aktivitäten durchzuführen. Die Patienten sind daher bereits in frühem Alter häufig auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen, leiden an chronischen Schmerzen und werden durch die, häufig notwendigen, orthopädischen Operationen belastet.

Die Zielpopulation umfasst alle MPS IVA-Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Nach wie vor gibt es keine vollständige Heilung für Patienten mit MPS IVA. Bei der Behandlung ist die Enzymersatztherapie mit Elosulfase alfa, die den zugrunde liegenden Enzymmangel behandelt, von Interventionen zur Kontrolle der Symptome (BSC) zu unterscheiden. Dazu gehören: Chirurgische Eingriffe, Behandlung der Atemwegs- und Schlafstörungen, Physiotherapie und Schmerz- und Antibiotikatherapie.

Elosulfase alfa ist die einzige krankheitsspezifische Behandlung, die für Patienten mit MPS IVA zugelassen ist und in klinischen Studien validiert wurde. In allen relevanten Leitlinien wird ausdrücklich die Behandlung mit Elosulfase alfa für Patienten mit MPS IVA empfohlen, sobald eine Diagnose gestellt wurde.

Es handelt sich bei MPS IVA um eine progressive, multisystemische und lebensbedrohliche Erkrankung. Betroffene Patienten können eine große phänotypische Heterogenität aufweisen, aber letztendlich entwickeln sich bei allen Patienten lebensbedrohliche Symptome, die unbehandelt zu einer vorzeitigen Mortalität führen. Das durchschnittliche Sterbealter von MPS IVA-Patienten wurde je nach Versorgungskontext in verschiedenen Studien zwischen etwa 20 und 30 Jahren beobachtet. Die Erkrankung kann bisher nicht geheilt werden, weshalb das Verhindern des Fortschreitens der Erkrankung das größte Ziel in der Indikation darstellt.

Durch den Mangel der GALNS sammeln sich bei MPS IVA die körpereigenen GAGs übermäßig an und werden in verschiedenen Organen und Geweben abgelagert. Diese Akkumulation verursacht eine Vielzahl an chronischen Symptomen, die neben der verringerten Lebenserwartung auch eine verringerte körperliche Funktionalität und Mobilität, eingeschränkte Ausdauer und verminderte Lebensqualität nach sich ziehen. Elosulfase alfa übernimmt die Funktion der fehlenden GALNS und kann dadurch die Fortschreitung der Erkrankung verlangsamen. 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. Gegenüber der Alternative, die betroffenen Patienten nicht bzw. nur supportiv mit BSC zu behandeln, resultieren beträchtliche patientenrelevante Vorteile.

Elosulfase alfa wird seit der Zulassung im Jahr 2014 standardmäßig eingesetzt, wodurch den Patienten und Ärzten bereits langjährige Erfahrung vorliegt. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit wurde in mehreren Studien demonstriert. Dem folgend werden die Vorteile von Elosulfase alfa für die Gesundheit und die Lebensqualität flächendeckend durch Experten im Anwendungsgebiet, relevanten Leitlinien und dem National Institute for Health and Care Excellence in Großbritannien (NICE) als erheblich eingeschätzt und empfohlen. Elosulfase alfa ist in Kombination mit der Kontrolle der Symptome mittels Begleitmedikation, Physiotherapie und Operationen der Behandlungsstandard für Patienten mit MPS IVA.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen | 71 (68 – 74) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|---|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen | MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen | Beträchtlich | 71 (68 – 74) |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen | 419.888,30 € (211.955,90 € - 627.820,70 €) ^b |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Dosierung von Elosulfase alfa ist gewichtsabhängig. Die Jahrestherapiekosten basieren auf einem durchschnittlichen (Standardabweichung) Körpergewicht von 24,5 (12,85) kg. Das Körpergewicht wurde dem Körpergewicht der MPS IVA-Patienten zu Baseline der MOR-001 Studie entnommen.
Abkürzungen: MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen | BSC | MPS IVA bei Patienten aller Altersklassen | Patientenindividuell unterschiedlich |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; MPS IVA = Mukopolysaccharidose Typ IVA

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgende Beschreibung wurde aus der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Vimizim[®] entnommen. Es wurden die Abschnitte 4.1-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung 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. Bei Patienten, die die Infusionen gut vertragen, kann eine Verabreichung zuhause unter Aufsicht von entsprechend ausgebildetem medizinischen Fachpersonal in Betracht gezogen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Elosulfase alfa beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal pro Woche. Das Gesamtvolumen der Infusion sollte über ca. 4 Stunden verabreicht werden.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vimizim bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen, und für diese Patienten kann kein alternatives Behandlungsregime empfohlen werden. Es ist nicht bekannt, ob ältere Patienten anders reagieren als jüngere Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kinder und Jugendliche*

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist die Gleiche wie bei Erwachsenen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Patienten mit einem Gewicht von weniger als 25 kg sollten ein Gesamtvolumen von 100 ml erhalten. Bei Verdünnung in 100 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 3 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 6 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 6 ml/h, bis eine maximale Rate von 36 ml/h erreicht ist.

Patienten mit einem Gewicht von 25 kg oder mehr sollten ein Gesamtvolumen von 250 ml erhalten. Bei Verdünnung in 250 ml sollte die anfängliche Infusionsrate 6 ml/h betragen. Die Infusionsrate wird alle 15 Minuten je nach Verträglichkeit folgendermaßen erhöht: erste Erhöhung der Rate auf 12 ml/h, dann eine weitere Erhöhung der Rate alle 15 Minuten um 12 ml/h, bis eine maximale Rate von 72 ml/h erreicht ist.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAnaphylaxie und schwere allergische Reaktionen

Anaphylaxie und schwere allergische Reaktionen wurden in klinischen Studien berichtet. Deshalb muss bei der Anwendung von Elosulfase alfa eine entsprechende medizinische Versorgung direkt verfügbar sein. Wenn diese Reaktionen auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene medizinische Behandlung begonnen werden. Die aktuellen medizinischen Standards der Notfallversorgung müssen befolgt werden. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen erlebt haben, sollte eine erneute Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Infusionsreaktionen

Infusionsreaktionen (IR) waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in klinischen Studien. IR können allergische Reaktionen umfassen. Die Patienten sollten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung von IR sollte auf dem Schweregrad der Reaktion beruhen und eine Verlangsamung oder zeitweilige Unterbrechung der Infusion und/oder die Anwendung zusätzlicher Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroide beinhalten. Wenn schwere IR auftreten, muss die Infusion sofort beendet und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Die erneute Anwendung nach einer schweren Reaktion sollte mit Vorsicht und unter strenger Überwachung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks

In klinischen Studien wurde Rückenmarkskompression/Kompression des zervikalen Rückenmarks (SCC) sowohl bei Patienten unter Vimizim als auch bei Patienten unter Placebo beobachtet. Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von SCC (einschließlich Rückenschmerzen, Paralyse der Extremitäten unterhalb der Höhe der Kompression, Urin- und Stuhlinkontinenz) überwacht werden und die entsprechende klinische Versorgung erhalten.

Salzarme Diät

Dieses Arzneimittel enthält 8 mg Natrium pro Durchstechflasche, was 0,4 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht, und wird isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke angewendet (siehe Abschnitt 6.6).

Sorbitol (E420)

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Sorbitol pro Durchstechflasche, was 40 mg/kg entspricht. Patienten mit hereditärer Fructoseunverträglichkeit (HFI) darf dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden, sofern dies nicht unbedingt erforderlich ist.

Bei Säuglingen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kann eine hereditäre Fructoseunverträglichkeit (HFI) eventuell noch nicht diagnostiziert worden sein. Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten und intravenös verabreicht werden, können lebensbedrohlich sein. Der Nutzen der Behandlung für das Kind im Vergleich zu den damit in Zusammenhang stehenden Risiken muss vor der Behandlung vollständig beurteilt werden.

Bei jedem Patienten muss vor Verabreichung dieses Arzneimittels eine ausführliche Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome erfasst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Vimizim bei schwangeren Frauen.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft oder embryofötaler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Diese Studien sind jedoch nur von begrenzter Relevanz. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Vimizim während der Schwangerschaft vorzugsweise zu vermeiden, wenn es nicht eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Verfügbare Daten zur Fortpflanzung an Tieren haben die Ausscheidung von Elosulfase alfa in der Milch gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Elosulfase alfa in die Muttermilch beim Menschen ausgeschieden wird, es wird jedoch keine systemische Exposition über die Muttermilch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erwartet. Wegen fehlender Daten beim Menschen sollte Vimizim nur bei stillenden Frauen angewendet werden, wenn angenommen wird, dass der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

Fertilität

In prä-klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.3) wurde mit Elosulfase alfa keine Einschränkung der Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vimizim hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel wurde als mit Infusionen assoziierte Reaktion berichtet, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen am Tag der Infusion beeinflussen kann.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Elosulfase alfa-Dosen bis zu 4 mg/kg pro Woche erforscht. Im Anschluss an die Verabreichung höherer Dosen wurden keine spezifischen Anzeichen oder Symptome festgestellt. Es wurden keine Unterschiede des Sicherheitsprofils beobachtet. Zum Management von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche Vimizim ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Vimizim muss mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke mittels aseptischer Technik verdünnt werden. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem verwendet werden.

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

Herstellung der Vimizim-Infusion

Aseptische Technik ist anzuwenden.

Vimizim muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

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/kg) = Patientendosis (mg)
 - Patientendosis (mg) dividiert 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 isotonischer 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Partikel in der Lösung befinden.
5. Ein Volumen der isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke, das dem zuzugebenden Volumen des Vimizim-Konzentrats entspricht, muss aus dem Infusionsbeutel aufgezo-gen und entsorgt werden.
6. Das berechnete Volumen Vimizim aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen wird langsam und vorsichtig aufgezo-gen, um übermäßiges Schütteln zu vermeiden.
7. Vimizim wird langsam und vorsichtig zugegeben, um Schütteln zu vermeiden.
8. Der Infusionsbeutel wird vorsichtig rotiert, um eine ausreichende Verteilung von Vimizim sicherzustellen. Die Lösung nicht schütteln.
9. Die verdünnte Lösung wird den Patienten mit einem Infusionsset verabreicht. Es kann ein Infusionsset verwendet werden, das mit einem 0,2 µm-Filter im Schlauchsystem ausgestattet ist.